

Берман • Клигман • Дженсон

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

ТОМ
2



ELSEVIER



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

Том 2

Nelson

TEXTBOOK OF PEDIATRICS

Richard E. Behrman, MD

Executive Chair
Federation of Pediatric Organizations, Inc.
Pediatric Education Steering Committee
Palo Alto, California
and
Clinical Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
University of California, San Francisco, School of Medicine

Robert M. Kliegman, MD

Professor and Chair
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Pediatrician in Chief
Pam and Les Muma Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Hal B. Jenson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics
Director, Center for Pediatric Research
Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters
Senior Vice President for Academic Affairs
Children's Hospital of The King's Daughters
Norfolk, Virginia

17th Edition

SAUNDERS

An Imprint of Elsevier

по Нельсону

ПЕДИАТРИЯ

Доктор медицины **Ричард Э. Берман**

Глава Федерации педиатрических организаций, Инк.

Образовательного подготовительного комитета в сфере педиатрии

Пало Альто, Калифорния

и

Профессор педиатрии Медицинского факультета

Стэнфордского университета, Медицинского факультета

Калифорнийского университета, г. Сан-Франциско

Доктор медицины **Роберт М. Клигман**

Профессор и глава Медицинского колледжа штата Висконсин

Главный педиатр Детской больницы Висконсина

Милуоки, Висконсин

Доктор медицины **Хол Б. Дженсон**

Директор центра по изучению проблем педиатрии

Медицинской школы Восточной Виржинии и детской больницы

Королевских дочерей

Старший вице-президент по вопросам образования детской больницы

Королевских дочерей

Норфолк, Виржиния

17-е издание

Перевод с английского под редакцией академика РАМН,

профессора А.А. Баранова

Рид Элсивер

Москва

2009

УДК 616-053.2
ББК 57.3
П24

Данное издание представляет собой перевод английского издания
Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition
авторов **Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.**
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

Перевод с английского под редакцией председателя Исполкома Союза педиатров России, главного специалиста-эксперта педиатра Министерства здравоохранения и социального развития РФ, вице-президента РАМН, директора Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президента Европейской педиатрической ассоциации ERA|UNEPSA, академика РАМН, профессора **А.А. Баранова.**

Перевод с английского, оформление и предпечатная подготовка выполнены издательством ООО «Медицинское информационное агентство»

П24 Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон / Под ред. А.А. Баранова. — Т. 2. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 992 с.: ил. — Перевод изд. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.

ISBN 978-5-91713-012-5 (в пер.).

Руководство по педиатрии представляет собой русский перевод 17-го издания известной книги «Nelson Textbook of Pediatrics», пользующегося заслуженной славой среди врачей всего мира. Второй том многотомного издания посвящен таким вопросам педиатрии, как неотложные состояния, метаболические нарушения, эндокринные заболевания. Описаны принципы инфузионной терапии детей. Отдельная часть посвящена лабораторным исследованиям и лекарственной терапии в педиатрии.

Для педиатров, терапевтов, врачей широкого профиля.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на <http://www.elsevier.com>.

Copyright © 2004, 2000, 1996, 1992, 1987, 1983,
1979, 1975, 1969, 1964, 1959, Elsevier Science (USA).

All rights reserved

Copyright 1954, 1950, 1945, 1941, 1937, 1933 by W.B. Saunders Company

Copyright renewed 1992 by Waldo E. Nelson and Thomas Aceto, Jr.

Copyright renewed 1987, 1982, 1978, 1973 by Waldo E. Nelson

Copyright renewed 1969 by Mrs. A. Graeme Mitchell

© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2009.

ISBN 978-5-91713-012-5 (рус.)
ISBN 978-0-7216-9556-3 (англ.)

Мы посвящаем это издание всем тем, кто поставил целью своей жизни заботу о здоровье подрастающего поколения, кто обогащает эту науку новыми знаниями и заботится о благополучии детей по всему миру. Их усилия в достижении этих целей невозможно переоценить, что поддерживает наши надежды на лучшее будущее.

СПИСОК СОАВТОРОВ

Jon S. Abramson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; North Carolina Baptist Hospital, Winston-Salem, North Carolina

Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)

Mark J. Abzug, MD

Professor of Pediatrics (Pediatric Infectious Diseases), University of Colorado School of Medicine; The Children's Hospital, Denver, Colorado

Nonpolio Enteroviruses

William G. Adams, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Rabies

John J. Aiken, MD

Assistant Professor of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Inguinal Hernias

Hassan H. A-Kader, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Arizona, Tucson, Arizona

Cholestasis

Ramin Alemzadeh, MD

Associate Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Director,

Diabetes Program, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diabetes Mellitus in Children

Alia Y. Antoon, MD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Chief of Pediatrics, Shriners Burns Hospital; Pediatrician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Burn Injuries; Cold Injuries

Carola A. S. Arndt, MD

Associate Professor, Mayo Medical School; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Soft Tissue Sarcomas; Neoplasms of Bone

Stephen S. Arnon, MD

Senior Investigator and Chief, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley, California

Botulism (*Clostridium botulinum*); Tetanus (*Clostridium tetani*)

Stephen C. Aronoff, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Candida; *Cryptococcus neoformans*; *Aspergillus*; *Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)*; *Blastomycosis (Blastomyces dermatitidis)*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporotrichosis (Sporothrix schenckii)*; *Zygomycosis*; Primary Amebic Meningoencephalitis; Nonbacterial Food Poisoning

David M. Asher, MD

Chief, Laboratory of Bacterial, Parasitic, and Unconventional Agents, Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Kensington, Maryland

Transmissible Spongiform Encephalopathies

Joann L. Ater, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Brain Tumors in Childhood; Neuroblastoma

Dan Atkins, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Director, Ambulatory Pediatrics, National Jewish Medical Research Center, Denver, Colorado

Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease

Marilyn Augustyn, MD

Assistant Professor, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Impact of Violence on Children

Ellis D. Avner, MD

The Gertrude Lee Chandler Tucker Professor and Chair, Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief Medical Officer, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria; Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Parvin Azimi, MD

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Children's Hospital and Research Center at Oakland, Oakland, California

Chancroid (*Haemophilus decreyi*); Syphilis (*Treponema pallidum*); Nonvenereal Treponemal Infections; Leptospira; Relapsing Fever (*Borrelia*)

William F. Balistreri, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati School of Medicine; Director, Division of Gastroenterology,

Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System; Manifestations of Liver Disease; Cholestasis; Metabolic Diseases of the Liver; Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert S. Baltimore, MD

Professor of Pediatrics and of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; Associate Hospital Epidemiologist, Yale-New Haven Hospital; Attending Pediatrician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut

Listeria monocytogenes; *Pseudomonas*; *Burkholderia*, and *Stenotrophomonas*

Fred F. Barrett, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Associate Medical Director, Le Bonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee
Infection Associated with Medical Devices

Dorsey M. Bass, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis

Michael D. Bates, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System

Mark L. Batshaw, MD

Professor and Chair of Pediatrics, George Washington University; Chief Academic Officer, Children's National Medical Center, Washington, DC
Mental Retardation

Howard Bauchner, MD

Professor of Pediatrics and Public Health, Boston University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Failure to Thrive

Richard E. Behrman, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine and University of California, San Francisco, School of Medicine; Executive Chair,

Federation of Pediatric Organizations, Inc., Pediatric Education Steering Committee, Palo Alto, California
Overview of Pediatrics; Children at Special Risk

Daniel Bernstein, MD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Cardiology, Co-Director, Children's Heart Center, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Developmental Biology of the Cardiovascular System; Evaluation of the Cardiovascular System; Congenital Heart Disease; Acquired Heart Disease; Diseases of the Myocardium and Pericardium; Cardiac Therapeutics; Diseases of the Peripheral Vascular System

Ronald Blanton, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Wade Park Veteran's Administration Hospital, Cleveland, Ohio

Adult Tapeworm Infections; Cysticercosis; Echinococcosis (*Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*)

Archie Bleyer, MD

Professor and Mosbacher Chair of Pediatrics, University of Texas; Director, Community Clinical Oncology Program, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Principles of Diagnosis; Principles of Treatment; The Leukemias

Steven Boas, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Pediatric Pulmonologist, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Emphysema and Overinflation; α_1 -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Other Distal Airway Diseases; Skeletal Diseases Influencing Pulmonary Function

Thomas F. Boat, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Director, Research Foundation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Chronic or Recurrent Respiratory Symptoms; Cystic Fibrosis

Mark Boguniewicz, MD

Professor of Pediatrics, Division of Allergy-Immunology, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Adverse Reactions to Drugs; Ocular Allergies

Melissa L. Bondy, PhD

Professor of Epidemiology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Robert A. Bonomo, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Section Chief, Division of Infectious Diseases, Veterans Administration Medical Center, Cleveland, Ohio

African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*)

Neil W. Boris, MD

Assistant Professor of Community Health Sciences, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine; Co-Director, Child Psychiatry Consultation Service, Tulane University Hospital and Medical Center of Louisiana, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Laurence A. Boxer, MD

Professor of Pediatrics, University of Michigan School of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, C. S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan
Neutrophils; Eosinophils; Disorders of Phagocyte Function; Leukopenia; Leukocytosis

David T. Breault, MD, PhD

Clinical Fellow in Pediatrics, Harvard Medical School; Fellow in Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

W. Ted Brown, MD, PhD

Chair, Department of Human Genetics, Director, George A. Jarvis Clinic, NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York
Progeria

Rebecca H. Buckley, MD

J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics, Professor of Immunology, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Evaluation of the Immune System; The T-, B- and NK-Cell Systems

Cynthia Budek, MS

Pediatric Nurse Practitioner, Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Brenda Bursch, PhD

Assistant Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Assistant Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Associate Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital, at UCLA, Los Angeles, California
Pediatric Pain Management

Bruce M. Camitta, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Polycythemia (Erythrocytosis); The Spleen; The Lymphatic System

James T. Cassidy, MD

Professor of Pediatrics, Department of Child Health; Chief, Pediatric Rheumatology, University of Missouri, Columbia, Missouri
Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Postinfectious Arthritis and Related Conditions

Ellen Gould Chadwick, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Co-Director, Division of Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; Director, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan
Glycogen Storage Diseases; Defects in Galactose Metabolism; Defects in Fructose Metabolism; Defects in Intermediary Carbohydrate Metabolism Associated with Lactic Acidosis; Deficiency of Xylulose Dehydrogenase (Essential Benign Pentosuria)

Russell W. Chesney, MD

LeBonheur Professor and Chair of Pediatrics, University of Tennessee Health Sciences Center; Senior Vice President for Academic Affairs, LeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee
Rickets Associated with Renal Tubular Acidosis; Metabolic Bone Disease

Joseph N. Chorley, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Sports Medicine, Baylor College of Medicine; Staff Member, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Sports Medicine

Robert D. Christensen, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida
Development of the Hematopoietic System

Robin B. Churchill, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Eastern Virginia Medical School; Attending Physician, Pediatric Infectious Diseases Division, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia
Blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*); *Paracoccidioides brasiliensis*; Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii*); Zygomycosis

Theodore J. Cieslak, MD

Clinical Associate Professor, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland; University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; Chairman, San Antonio Military Pediatric Center, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas
Biologic and Chemical Terrorism

Thomas G. Cleary, MD

Professor and Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas
Salmonella; *Shigella*; *Escherichia coli*

Pinchas Cohen, MD

Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Chief of Endocrinology, Mattel Children's Hospital, Los Angeles, California
Hyperpituitarism, Tall Stature, and Overgrowth Syndromes

F. Sessions Cole, MD

Park J. White, MD, Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Director, Division of Newborn Medicine, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

John L. Colombo, MD

Professor of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, University of Nebraska Medical Center; Attending Physician, Nebraska Health Systems and Children's Hospital of Omaha, Omaha, Nebraska
Aspiration Syndromes; Chronic Recurrent Aspiration; Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders

Kenneth L. Cox, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Stanford University School of Medicine; Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Liver Transplantation

Richard Dalton, MD

Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Clinical Professor of Pediatrics, Tulane University Health Sciences Center,

New Orleans; Medical Director, East Jefferson Mental Health Center, Metairie, Louisiana

Psychosocial Problems; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Sexual Behavior and Its Variations; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis; Psychologic Treatment of Children and Adolescents; Separation and Loss

Alan D. D'Andrea, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
The Constitutional Pancytopenias

Gary L. Darmstadt, MD

Assistant Professor of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Research Advisor, Saving Newborn Lives Initiative, Save the Children Federation—USA, Washington, DC

The Skin

Jorge H. Daruna, PhD

Associate Professor of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury

Toni Darville, MD

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology/Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus)

Robert S. Daum, MD

Professor of Pediatrics, University of Chicago; University of Chicago Children's Hospital, Chicago, Illinois

Haemophilus influenzae

Ira D. Davis, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Nephrology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria

Peter S. Dayan, MD

Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Fellowship Director, Pediatric Emergency Division, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Dorr G. Dearborn, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatrician, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Pulmonary Hemosiderosis

Katherine MacRae Dell, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis

Robert J. Desnick, MD, PhD

Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Lipidoses; Mucopolidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Joseph V. DiCarlo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

Scoring Systems and Predictors of Mortality; Renal Stabilization; Nutritional Stabilization; Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Continuous Hemofiltration

Angelo M. DiGeorge, MD

Emeritus Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of the Parathyroid

Patricia A. Donohue, MD

Professor of Pediatrics, Division of Endocrinology and Diabetes, University of Iowa, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Obesity

Mary K. Donovan, RN, MS, PNP

NP Preceptor, Northeastern University; Pediatric Nurse Practitioner, Shriners Burns Hospital, Boston, Massachusetts
Burn Injuries; Cold Injuries

M. Denise Dowd, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, University of Missouri, Kansas City; Section Chief, Injury Prevention, Children's Memorial Hospital, Kansas City, Missouri
Emergency Medical Services for Children

Daniel A. Doyle, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; A.I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware
Disorders of the Parathyroid

Anne Dubin, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Arrhythmia Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Cardiac Arrhythmias

J. Stephen Dumler, MD

Associate Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Graduate Program in Cellular and Molecular Medicine, Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins University School of Medicine, The Bloomberg School of Public Health; Director, Laboratory of Parasitology, Co-Director, Molecular Microbiology Laboratory, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Rickettsial Infections

Paul H. Dworkin, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Physician-in-Chief, Connecticut Children's Medical Center; Director and Chair, Department of Pediatrics, St. Francis Hospital and Medical Center, Hartford, Connecticut
Child Care

Jack S. Elder, MD

Carter Kissell Professor of Urology,
Professor of Pediatrics,

Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Urology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Urologic Disorders in Infants and Children

Jonathan D. Finder, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh; Pediatric Pulmonologist, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Bronchomalacia and Tracheomalacia; Congenital Disorders of the Lung

Margaret C. Fisher, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine, Philadelphia; Chair, Department of Pediatrics, Monmouth Medical Center, Long Branch, New Jersey
Clostridium difficile-Associated Diarrhea; Other Anaerobic Infections; Infection Control and Prophylaxis

Patricia M. Flynn, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
Infection Associated with Medical Devices; Spore-Forming Intestinal, Protozoa

J. Julio Pérez Fontán, MD

Alumni Endowed Professor of Pediatrics and Professor of Anesthesiology, Washington University School of Medicine; Director, Division of Pediatric Critical Care Medicine and Pediatric Intensive Services, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Development of the Respiratory System; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung

Joel A. Forman, MD

Vice-Chair for Education, Assistant Professor of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Director, Pediatric Residency Program, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Chemical Pollutants

Marc A. Forman, MD

Emeritus Professor of Psychiatry and Pediatrics, Tulane University School of Medicine, New Orleans; Senior Medical Consultant for Clinical Research, SARAH Network of Hospitals of the Locomotor System, Brasilia, Brazil
Assessment and Interviewing; Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Mood Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Norman Fost, MD, MPH

Professor of Pediatrics and History of Medicine,
University of Wisconsin; Director, Program in Bioethics,
University of Wisconsin Hospital, Madison, Wisconsin
Ethics in Pediatric Care

Lorry R. Frankel, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University
School of Medicine; Director, Critical Care Services,
Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto,
California

Pediatric Critical Care: An Overview; Interfacility Transfer of
the Critically Ill Infant and Child; Effective Communication
with Families in the PICU; Monitoring Techniques for the
Critically Ill Infant and Child; Scoring Systems and Predictors
of Mortality; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock;
Respiratory Distress and Failure; Mechanical Ventilation;
Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress
Syndrome (ARDS); Transplantation Issues in the PICU;
Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and
Organ Procurement

James French, MD

Children's Medical Center, Dayton, Ohio
The Spleen

Madelyn Freundlich, MSW, MPH, JD

Policy Director, Children's Rights, New York, New York
Adoption; Foster Care

Peter Gal, PharmD

Clinical Professor, School of Pharmacy, University of
North Carolina at Chapel Hill; Director, Pharmacy
Division, Greensboro Area Health Education Center,
Director, Neonatal Pharmacotherapy Fellowship,
Women's Hospital of Greensboro, Moses Cone Health
System, Greensboro, North Carolina
Principles of Drug Therapy; Medications

Manuel Garcia-Careaga, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University
School of Medicine; Lucile Salter Packard Children's
Hospital, Palo Alto, California
Malabsorptive Disorders

Paula Gardiner, MD

Tufts University School of Medicine, Boston; Resident,
Hallmark Family Health Center, Malden, Massachusetts
Herbal Medicines

Luigi Garibaldi, MD

Director, Pediatric Endocrinology, Saint Barnabas
Medical Center, Livingston, New Jersey; Children's

Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel Medical
Center, Newark, New Jersey
Physiology of Puberty; Disorders of Pubertal Development

Abraham Gedalia, MD

Professor and Head, Division of Pediatric Rheumatology,
Department of Pediatrics, Louisiana State University
Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric
Rheumatology, Children's Hospital, New Orleans,
Louisiana

Behet Disease; Sjögren Syndrome; Familial Mediterranean Fever;
Amyloidosis

Michael A. Gerber, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati College
of Medicine; Attending Physician, Division of Infectious
Diseases, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
Cincinnati, Ohio

Group A Streptococcus; Non-Group A or B Streptococci

Fayez K. Ghishan, MD

Professor of Clinical Pediatrics and Physiology,
University of Arizona; Head, Department of Pediatrics,
Director, Steele Memorial Children's Research Center,
Tucson, Arizona

Chronic Diarrhea

Gerald S. Gilchrist, MD

Helen C. Levitt Professor Emeritus, Mayo Foundation,
Mayo Medical School; Formerly Chair, Department of
Pediatric and Adolescent Medicine and Consultant in
Pediatric Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Rochester,
Minnesota

Lymphoma

Charles M. Ginsburg, MD

Marilyn R. Corrigan Distinguished Chair of Pediatric
Research, Professor of Pediatrics, Associate Dean for
Faculty Development, University of Texas Southwestern
Medical Center, Dallas, Texas

Animal and Human Bites

Bertil Glader, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of
Medicine; Attending Hematologist, Lucile Salter Packard
Children's Hospital, Palo Alto, California

The Anemias; Anemias of Inadequate Production

Donald A. Goldmann, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School;
Epidemiologist, Children's Hospital Boston, Boston,
Massachusetts

Diagnostic Microbiology

Denise Goodman, MD

Assistant Professor, Feinberg School of Medicine of Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Inflammatory Disorders of the Small Airways

Collin S. Goto, MD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Diego; Attending Physician, Division of Emergency Medicine and Toxicology, Children's Hospital and Health Center, The California Poison Control System,

San Diego, California

Heavy Metal Intoxication

David Gozal, MD

Children's Foundation Chair for Pediatric Research, Professor of Pediatrics, Pharmacology, and Toxicology, University of Louisville; Director, Division of Sleep Medicine, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Neuromuscular Diseases with Pulmonary Consequences

Michael Green, MD, MPH

Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Infections in Immunocompromised Persons

Thomas P. Green, MD

Chair, Department of Pediatrics, Women's Board Centennial Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Physician-in-Chief, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Congenital Disorders of the Lungs, Pulmonary Edema; Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infection

Larry A. Greenbaum, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Attending Physician, Children's Hospital of Wisconsin,

Milwaukee, Wisconsin

Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy

David Grossman, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Washington; Director, Harborview Injury Prevention and Research Center, Seattle, Washington

Injury Control

Linda Saylor Gudas, PhD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Assistant in Psychiatry, Department of Psychology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Grief and Bereavement

James G. Gurney, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Epidemiology and Clinical Research, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Gabriel G. Haddad, MD

Professor of Pediatrics and Neuroscience, University Chair, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Children's Hospital at Montefiore,

Bronx, New York

Development of the Respiratory System; Regulation of Respiration; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung; Diagnostic Approach to Respiratory Disease; Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation; Primary Ciliary Dyskinesia (Immotile Cilia Syndrome)

Joseph Haddad Jr., MD

Associate Professor and Vice Chair, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Lawrence Savetsky Chair and Director, Pediatric Otolaryngology, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Congenital Disorders of the Nose; Acquired Disorders of the Nose; Nasal Polyps; Clinical Manifestations; Hearing Loss; Congenital Malformations; Diseases of the External Ear; The Inner Ear and Diseases of the Bony Labyrinth; Traumatic Injuries of the Ear and Temporal Bone; Tumors of the Ear and Temporal Bone

Judith G. Hall, MD

Professor of Pediatrics and Medical Genetics, University of British Columbia; British Columbia's Children's Hospital, Vancouver,

British Columbia, Canada

Chromosomal Clinical Abnormalities; Genetic Counseling

Scott B. Halstead, MD

Adjunct Professor of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Arboviral Encephalitis in North America; Arboviral Encephalitis Outside North America; Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever; Yellow Fever; Other Viral Hemorrhagic Fevers; Hantaviruses

Margaret R. Hammerschlag, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydial Infections

Aaron Hamvas, MD

Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Medical Director, Neonatal Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

James C. Harris, MD

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director, Developmental Neuro-Psychiatry, Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, Maryland
Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism

Gary E. Hartman, MD

Professor of Surgery and Pediatrics, George Washington University School of Medicine; Chief, Pediatric Surgery, Children's National Medical Center, Washington, DC
Acute Appendicitis; Diaphragmatic Hernia; Epigastric Hernia

David B. Haslam, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine; St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Enterococcus

Robert H. A. Haslam, MD

Emeritus Professor and Chair, Department of Pediatrics, Professor of Medicine (Neurology), University of Toronto; Emeritus Pediatrician-in-Chief and Staff Neurologist, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Neurologic Evaluation; Headaches; Neurocutaneous Syndromes; Brain Abscess; Pseudotumor Cerebri; Spinal Cord Disorders

Fern R. Hauck, MD

Associate Professor and Director of Research, Department of Family Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Sudden Infant Death Syndrome

Paul R. Haut, MD

Associate Professor of Pediatrics, Indiana University School of Medicine; Director of Pediatric Stem Cell

Transplantation, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana
Pulmonary Tumors

Gregory F. Hayden, MD

Professor of Pediatrics, Director, Center for the Advancement of Generalist Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
The Common Cold; Acute Pharyngitis

Jacqueline T. Hecht, PhD

Professor of Pediatrics, Director, Genetic Counseling Program, University of Texas-Houston, Houston, Texas
General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

William C. Heird, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas
Nutritional Requirements; The Feeding of Infants and Children; Food Insecurity, Hunger, and Undernutrition; Vitamin Deficiencies and Excesses

J. Owen Hendley, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Fred M. Henretig, MD

Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Section of Clinical Toxicology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Biologic and Chemical Terrorism

Gloria P. Heresi, MD

Associate Professor of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas-Houston Health Science Center; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Albert C. Hergenroeder, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Adolescent Medicine Service and Sports Medicine Clinic, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Sports Medicine

Cynthia E. Herzog, MD

Associate Professor, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Retinoblastoma; Gonadal and Germ Cell Neoplasms; Neoplasms of the Liver; Benign Vascular Tumors; Rare Tumors

Lauren D. Holinger, MD

Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Northwestern University; Paul H. Holinger, MD, Professor, Head, Division of Pediatric Otolaryngology and Department of Communicative Disorders, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Congenital Anomalies of the Larynx; Foreign Bodies of the Airway; Laryngotracheal Stenosis, Subglottic Stenosis; Congenital Anomalies of the Trachea and Bronchi; Neoplasms of the Larynx, Trachea, and Bronchi

Steve Holve, MD

Clinical Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Chief, Department of Pediatrics, Tuba City Indian Medical Center, Tuba City, Arizona

Envenomations

Jeffrey D. Hord, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern Ohio Universities College of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

The Acquired Pancytopenias

William A. Horton, MD

Professor of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health Sciences University; Director of Research, Shriners Hospital for Children, Portland, Oregon

General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

Peter Hotez, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Microbiology and Tropical Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC

Hookworms (*Ancylostoma* and *Necator americanus*)

Michelle S. Howenstine, MD

Associate Professor of Clinical Pediatrics, Indiana University School of Medicine; James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana

Interstitial Lung Diseases

Eugene E. Hoyme, MD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Genetics Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

The Molecular Basis of Genetic Disorders; Molecular Diagnosis of Genetic Diseases; Patterns of Inheritance

Vicki Huff, PhD

Associate Professor of Molecular Genetics/Cancer Genetics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Neoplasms of the Kidney

Walter T. Hughes, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine; Emeritus Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

Pneumocystis carinii

Carl E. Hunt, MD

Adjunct Professor of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences; Director, National Center on Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Sudden Infant Death Syndrome

Sunny Zaheed Hussain, MD

Fellow in Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Jeffrey Hyams, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Head, Division of Digestive Diseases and Nutrition, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Inflammatory Bowel Disease; Food Allergy (Food Hypersensitivity); Eosinophilic Gastroenteritis; Malformations; Ascites; Peritonitis

Richard F. Jacobs, MD

Horace C. Cabe Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

Actinomyces, *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Norman Jaffe, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Neoplasms of the Kidney

Reneye R. Jenkins, MD

Professor and Chair of Pediatrics, Howard University College of Medicine; Chair, Department of Pediatrics and Child Health, Howard University Hospital, Washington, DC

The Epidemiology of Adolescent Health Problems; Delivery of Health Care to Adolescents; Depression; Suicide; Violent Behavior; Substance Abuse; The Breast; Menstrual Problems; Contraception; Pregnancy; Sexually Transmitted Diseases

Hal B. Jenson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Director, Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters; Senior Vice President for Academic Affairs, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia
Chronic Fatigue Syndrome; Epstein-Barr Virus; Lymphocytic Choriomeningitis Virus; Polyomaviruses; Human T-Cell Lymphotropic Viruses Types I and II

Chandy C. John, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Division of Pediatric Infectious Diseases, Co-Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Charles F. Johnson, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University; Children's Hospital, Columbus, Ohio

Abuse and Neglect of Children

Michael V. Johnston, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute and The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Congenital Anomalies of the Central Nervous System; Seizures in Childhood; Conditions that Mimic Seizures; Movement Disorders; Encephalopathies; Neurodegenerative Disorders of Childhood; Acute Stroke Syndromes

Richard B. Johnston, Jr., MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Monocytes and Macrophages; The Complement System

Kenneth Lyons Jones, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine; UCSD Medical Center, San Diego, California
Dysmorphology

Harry J. Kallas, MD

Associate Professor of Pediatric Critical Care Medicine, Pediatric Medical Director, Life Flight, University of California, Davis, School of Medicine; UC Davis Children's Hospital, Sacramento, California
Drowning and Near-Drowning

Lewis J. Kass, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York
Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

Mark A. Kay, MD, PhD

Departments of Pediatrics and Genetics, Stanford University, Stanford, California
Gene Therapy

Allesandra N. Kazura, MD

Assistant Professor of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine; Brown University Centers for Behavioral and Preventive Medicine, Providence, Rhode Island
Psychosomatic Illness

James W. Kazura, MD

Professor of Medicine, International Health, and Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Desmond P. Kelly, MD

Clinical Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine; Director, Clinical Programs, All Kinds of Minds, Chapel Hill, North Carolina

Patterns of Development and Function

Kathi J. Kemper, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital
Herbal Medicines

John A. Kerner, MD

Professor of Pediatrics, Director of Nutrition, Director of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Fellowship, Stanford University School of Medicine; Director, Nutrition Support Team, Medical Director, Children's Home Pharmacy, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Malabsorptive Disorders

Seema Khan, MD

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Charles H. King, MD

Associate Professor of Medicine and International Health, Case Western Reserve School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio
Schistosomiasis (*Schistosoma*); Flukes (Liver, Lung, and Intestinal)

Stephen Kinsman, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Neurology, Director of Pediatric Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Congenital Anomalies of the Central Nervous System

Bruce L. Klein, MD

Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Medical Director, Pediatric Transport Service, Children's National Medical Center, Washington, DC
Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Marisa S. Klein-Gitelman, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Head, Division of Immunology/Rheumatology, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Systemic Lupus Erythematosus

Robert M. Kliegman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Pediatrician in Chief, Pam and Les Muma Chair in Pediatrics, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Mucopolysaccharidoses; Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the

Newborn Period; Nervous System Disorders: Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System

William C. Koch, MD

Associate Professor of Pediatrics, Virginia Commonwealth University; Division of Infectious Diseases, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia
Parvovirus B19

Steve Kohl, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University, Portland, Oregon
Herpes Simplex Virus

Gerald P. Koocher, PhD

Dean, Graduate School for Health Studies, Simmons College, Boston, Massachusetts
Grief and Bereavement

Jill E. Korbin, PhD (Anthropology)

Professor of Anthropology, Associate Dean, College of Arts and Sciences, Case Western Reserve University; Co-Director, Schubert Center for Child Development, Cleveland, Ohio
Cultural Issues in Pediatric Care

Peter J. Krause, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Malaria (*Plasmodium*); Babesiosis (*Babesia*)

Marzena Krawiec, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin
Wheezing in Infants

John F. Kuttesch, Jr., MD, PhD

Associate Professor of Pediatric Hematology/Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Brain Tumors in Childhood

Catherine S. Lachenauer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Group B *Streptococcus*

Stephan Ladisch, MD

Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology, The George Washington University School of Medicine; Scientific Director, Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, DC

Histiocytosis Syndromes of Childhood

Stephen LaFranchi, MD

Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University; Staff Physician, Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon

Disorders of the Thyroid Gland

Oren Lakser, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northwestern University; Attending Physician, Division of Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Parenchymal Disease with Prominent Hypersensitivity, Eosinophilic Infiltration, or Toxin-Mediated Injury; Slowly Resolving Pneumonia; Bronchiectasis; Pulmonary Abscess

Richard M. Lampe, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Texas Tech University School of Medicine, Lubbock, Texas
Osteomyelitis and Suppurative Arthritis

Philip J. Landrigan, MD

Ethel H. Wise Professor and Chair, Department of Community and Preventive Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Chemical Pollutants

Charles T. Leach, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Attending Physician, Christus Santa Rosa Children's Hospital and University Hospital, San Antonio, Texas

Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7); Human Herpesvirus 8

Margaret W. Leigh, MD

Professor of Pediatrics, University of North Carolina; Attending Physician, University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

Sarcoidosis

Robert F. Lemanske, Jr., MD

Professor of Pediatrics and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison, Wisconsin
Wheezing in Infants

Steven Lestrud, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Pulmonary and Critical Care, Chicago, Illinois
Bronchopulmonary Dysplasia

Donald Y. M. Leung, MD, PhD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Allergy and the Immunologic Basis of Atopic Disease; Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease; Allergic Rhinitis; Childhood Asthma; Atopic Dermatitis (Atopic Eczema); Urticaria and Angioedema (Hives); Anaphylaxis; Serum Sickness; Insect Allergy; Adverse Reactions to Foods

Lenore S. Levine, MD

Professor of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Attending Pediatrician, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

Disorders of the Adrenal Glands

Stephen Liben, MD

Associate Professor of Pediatrics, McGill University; Director, Palliative Care Program, The Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

Pediatric Palliative Care: The Care of Children with Life-Limiting Illness

Iris F. Litt, MD

Marron and Mary Elisabeth Kendrick Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Division of Adolescent Medicine, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Anorexia Nervosa and Bulimia

Andrew H. Liu, MD

Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Training Program Director, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Childhood Asthma

Sarah S. Long, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, Pennsylvania

Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*); Pertussis (*Bordetella pertussis* and *B. parapertussis*)

Daniel J. Lovell, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati Medical Center; Associate Director, Division of Pediatric Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio

Treatment of Rheumatic Diseases

Reid G. Lyon, PhD

Branch Chief, Child Development and Behavior, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joseph A. Majzoub, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

Yvonne Maldonado, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Measles; Rubella; Mumps

John C. Marini, MD, PhD

Chief, Heritable Disorders Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Osteogenesis Imperfecta

Morri Markowitz, MD

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Division of Environmental Sciences, Children's Hospital at Montefiore, Montefiore Medical Center, Bronx, New York

Lead Poisoning

Reuben K. Matalon, MD

Professor of Pediatrics and Genetics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Aspartic Acid (Canavan Disease)

Lawrence H. Mathers, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Anatomy, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Effective Communication with Families in the PICU; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock; Transplantation Issues in the PICU; Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and Organ Procurement

Nancy J. Matyunas, PharmD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, Adjunct Instructor in Pharmacology and Toxicology, University of Louisville, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Robert Mazor, MD

Fellow, Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Pulmonary Edema

Paul L. McCarthy, MD

Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

The Well Child; Evaluation of the Sick Child in the Office and Clinic

Susanna A. McColley, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Director, Cystic Fibrosis Center, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Pulmonary Tumors; Extrapulmonary Diseases with Pulmonary Manifestations

Margaret M. McGovern, MD, PhD

Associate Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Lipidoses; Mucopolidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Kenneth McIntosh, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Senior Associate in Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Respiratory Syncytial Virus; Adenoviruses; Rhinoviruses

Rima McLeod, MD

Jules and Doris Stein Research to Prevent Blindness Professor, University of Chicago, Visual Sciences and Ophthalmology Department, Chicago, Illinois

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Peter C. Melby, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical

Center, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Leishmaniasis (*Leishmania*)

Fred A. Mettler, Jr., MD, MPH

Professor and Chair, Department of Radiology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico
Pediatric Radiation Injuries

Marian G. Michaels, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Infections in Immunocompromised Persons

Henry Milgrom, MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Senior Faculty Member, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Allergic Rhinitis

Michael L. Miller, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Children's Memorial Medical Center, Chicago, Illinois
Evaluation of Suspected Rheumatic Disease; Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies; Postinfectious Arthritis and Related Conditions; Systemic Lupus Erythematosus; Scleroderma; Vasculitis Syndromes; Musculoskeletal Pain Syndromes; Miscellaneous Conditions Associated with Arthritis

Robert R. Montgomery, MD

Professor of Pediatrics and Vice Chair of Research, Medical College of Wisconsin; Senior Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Anna-Barbara Moscicki, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Human Papillomaviruses

Hugo W. Moser, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Disorders of Very Long Chain Fatty Acids

Joseph L. Muenzer, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Mucopolysaccharidoses

Flor M. Munoz, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

James R. Murphy, PhD

Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*; *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Martin G. Myers, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Medical Branch; Children's Hospital, Galveston, Texas
Varicella-Zoster Virus

Robert D. Needleman, MD

Adjunct Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio
Growth and Development

Leonard B. Nelson, MD

Associate Professor of Ophthalmology and Pediatrics, Jefferson Medical College; Co-Director, Department of Pediatric Ophthalmology, Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of the Eye

Robert M. Nelson, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesia and Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Chair, Committees for the Protection of Human Subjects, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Ethics in Pediatric Care

Vicky Lee Ng, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Toronto; Staff Physician, Division of Gastroenterology and Nutrition, Pediatric Academic Multi-Organ Transplant (PAMOT) Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Manifestations of Liver Disease

John F. Nicholson, MD

Associate Professor of Pediatrics and Pathology, Columbia University; Associate Attending Pediatrician, Children's Hospital of New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Zehava Noah, MD

Associate Professor in Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Lawrence M. Noguee, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Neonatologist, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

Theresa J. Ochoa, MD

University of Texas-Houston Health Science Center; Pediatric Disease Fellow, Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas
Escherichia coli

Robin K. Ohls, MD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Neonatology, University of New Mexico School of Medicine; Department of Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of New Mexico, Albuquerque, New Mexico
Development of the Hematopoietic System

Scott E. Olitsky, MD

Associate Professor of Ophthalmology, University of Missouri at Kansas City; Chief of Ophthalmology, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri
Disorders of the Eye

Karen Olness, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and International Health, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Child Health in the Developing World

Susan Orenstein, MD

Professor and Chief, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Gary D. Overturf, MD

Department of Pediatrics, University of New Mexico Medical Center, Albuquerque, New Mexico
Streptococcus pneumoniae (*Pneumococcus*)

Judith A. Owens, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, Brown Medical School; Director, Pediatrics Sleep Disorders Clinic, Hasbro Children's Hospital, Providence, Rhode Island
Sleep Disorders

Lauren M. Pachman, MD

Professor of Pediatrics, Division of Immunology/Rheumatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Division Head, Disease Pathogenesis Program, Children's Memorial Institute of Education and Research (CMIER), Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Juvenile Dermatomyositis; Vasculitis Syndromes

Regina M. Palazzo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Cystic Fibrosis Center, Attending Physician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut
Diagnostic Approach to Respiratory Disease

Demosthenes Pappagianis, MD, PhD

Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California
Coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*)

Diane E. Pappas, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Jack L. Paradise, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and Clinical Epidemiology, Professor of Otolaryngology, University of Pittsburgh School of Medicine; Attending Staff, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Otitis Media

John S. Parks, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Director, Pediatric Endocrinology, Egleston Children's Hospital, Atlanta, Georgia
Hormones of the Hypothalamus and Pituitary; Hypopituitarism

Sheral S. Patel, MD

Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, Rainbow Babies and Children's

Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Alberto Pena, MD

Professor of Surgery, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Chief, Pediatric Surgery, Schneider Children's Hospital, North Shore Long Island Jewish Health System, New Hyde Park, New York
Surgical Conditions of the Anus, Rectum, and Colon

James M. Perrin, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Division of General Pediatrics, Director, Center for Child and Adolescent Health Policy, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, Massachusetts
Developmental Disabilities and Chronic Illness; Chronic Illness in Childhood

Michael A. Pesce, PhD

Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Specialty Laboratory, New York-Presbyterian Hospital at Columbia Medical Center, New York, New York
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Georges Peter, MD

Professor of Pediatrics, Vice Chair for Faculty Affairs, Brown Medical School; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island
Immunization Practices

John Peters, DO

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Ross E. Petty, MD, PhD

Professor and Head of Pediatrics, University of British Columbia; British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Canada
Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies

Larry K. Pickering, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Senior Advisor to the Director, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Giardiasis and Balantidiasis; Child Care and Communicable Diseases; Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Dwight A. Powell, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine and Public Health; Chief, Section of Pediatric Infectious Diseases, Children's Hospital, Columbus, Ohio
Hansen Disease (*Mycobacterium leprae*); Nontuberculous Mycobacteria; Mycoplasma Infections

Keith R. Powell, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Vice President and Dr. Noah Miller Chair of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio
Fever; Fever Without a Focus; Sepsis and Shock

Charles G. Prober, MD

Professor of Pediatrics, Medicine, Microbiology, and Immunology, Associate Chair of Pediatrics; Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Pneumonia; Central Nervous System Infections

Keith Quirolo, MD

Associate Clinical Professor, Children's Hospital Oakland, Oakland, California
Hemoglobin Disorders

Daniel J. Rader, MD

Associate Professor of Medicine and Pathology, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Preventive Cardiovascular Medicine and Lipid Clinic, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

Robert Rapaport, MD

Professor of Pediatrics, Director, Endocrinology and Diabetes, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
Disorders of the Gonads

Michael D. Reed, PharmD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Clinical Pharmacology and Toxicology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Principles of Drug Therapy; Medications

Jack S. Remington, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Marcus A. Krupp Research Chair and Chairman, Department of Immunology and Infectious Diseases Research Institute, Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Iraj Rezvani, MD

Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Chief, Section of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Temple University Children's Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

An Approach to Inborn Errors of Metabolism; Phenylalanine; Tyrosine; Methionine; Cysteine/Cystine; Tryptophan; Valine; Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias; Glycine; Serine; Proline and Hydroxyproline; Glutamic Acid; Urea Cycle and Hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine); Histidine; Lysine

Frederick P. Rivara, MD, MPH

George Adkins Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Epidemiology, Head, General Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington

Injury Control; Emergency Medical Services for Children

Kent A. Robertson, MD, PhD

Director, Stem Cell Transplantation, Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia

Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Luther K. Robinson, MD

Associate Professor of Pediatrics, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences; Director, Dysmorphology and Clinical Genetics, Buffalo, New York

Marfan Syndrome

George C. Rodgers, Jr., MD, PhD

Professor of Pediatrics and Pharmacology/Toxicology, University of Louisville; Associate Medical Director, Kentucky Regional Poison Center, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Genie E. Roosevelt, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences; Attending Physician, The Children's Hospital, Denver, Colorado

Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction

Carol L. Rosen, MD

Associate Professor of Pediatrics, Divisions of Clinical Epidemiology, Pulmonology, and Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Sleep Services, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

David S. Rosenblatt, MDCM

Professor of Human Genetics, Medicine, Pediatrics, and Biology, McGill University; Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Methionine; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias

Anne H. Rowley, MD

Professor of Pediatrics and of Microbiology/Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Kawasaki Disease

Ranna A. Rozenfeld, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Critical Care Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Atelectasis

Jeffrey A. Rudolph, MD

Research Instructor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Metabolic Diseases of the Liver; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert A. Salata, MD

Professor and Vice-Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician and Consultant, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness, *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Denise A. Salerno, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Attending Pediatrician, Temple University Children's Medical Center, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Nonbacterial Food Poisoning

Hugh A. Sampson, MD

Professor of Pediatrics and Immunobiology, Mount Sinai School of Medicine; Attending Staff, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Anaphylaxis; Adverse Reactions to Foods

Joseph S. Sanfilippo, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Vice-Chair, Reproductive Sciences, University of Pittsburgh School of Medicine; Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Gynecologic Problems of Childhood

Harvey B. Sarnat, MD

Professor of Pediatrics (Neurology) and Pathology (Neuropathology), University of California, Los Angeles, School of Medicine; Director, Division of Pediatric Neurology, Neuropathologist, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Neuromuscular Disorders

Shigeru Sassa, MD, PhD

Head, Laboratory of Biochemical Hematology, The Rockefeller University, New York, New York

The Porphyrias

Robert Schechter, MD

Clinical Director, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley; Staff Physician, Children's Hospital, Oakland, California

Botulism (*Clostridium botulinum*)

Gordon E. Schutze, MD

Professor of Pediatrics and Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences; Pediatric Residency Program Director, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

Actinomyces; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Jeffrey Schwimmer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of California, San Diego, School of Medicine; Attending Physician, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital and Health Center, San Diego, California

Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders

J. Paul Scott, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin,

Milwaukee, Wisconsin

Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Theodore C. Sectish, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Residency Training Program in Pediatrics, Director, Pediatric Clerkship, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Preventive Pediatrics; Pneumonia

George B. Segel, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Vice-Chair, Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Definitions and Classification of Hemolytic Anemias; Hereditary Spherocytosis; Hereditary Elliptocytosis; Hereditary Stomatocytosis; Other Membrane Defects; Enzymatic Defects; Hemolytic Anemias Resulting from Extracellular Factors; Hemolytic Anemias Secondary to Other Extracellular Factors

Jane F. Seward, MBBS, MPH

Chief, Viral Vaccine Preventable Diseases Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Varicella-Zoster Virus

Bruce K. Shapiro, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Vice-President, Training, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

Mental Retardation

Eugene D. Shapiro, MD

Professor of Pediatrics, Epidemiology, and Investigative Medicine, Yale University School of Medicine, Children's Clinical Research Center; Attending Pediatrician, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*)

Bennett A. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics, Neurology, and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Sally E. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics,

New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joel Shilyansky, MD

Assistant Professor of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin; Pediatric Surgeon, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Tumors of the Digestive Tract

Benjamin L. Shneider, MD

Associate Professor of Pediatrics, Chief, Division of Pediatric Hepatology, Mount Sinai School of Medicine; Deputy Director, Pediatric Liver Transplantation, Mount Sinai Medical Center, New York, New York
Autoimmune (Chronic) Hepatitis

Stanford T. Shulman, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Head, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Kawasaki Disease

Scott H. Sicherer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Jaffe Food Allergy Institute, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
Serum Sickness; Insect Allergy

Robert Sidbury, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine; Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington
The Skin

Mark D. Simms, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Chief, Section of Developmental Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Medical Director, Child Development Center, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adoption; Foster Care

Eric A. F. Simoes, MD, DCh

Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine; Professor of Pediatric Infectious Diseases and Tropical Child Health, Imperial College, London, United Kingdom; The Children's Hospital, Denver, Colorado
Polioviruses

Daniel Sloniewsky, MD

Assistant Professor of Pediatrics, State University of New York, Stony Brook; Stony Brook University Hospital, Stony Brook, New York
Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infarction

John D. Snyder, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Joseph D. Spahn, MD

Associate Professor of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center; Staff Physician, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Childhood Asthma

Mark A. Sperling, MD

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Hypoglycemia

Brian Stafford, MD, MPH

Assistant Professor of Psychiatry and Pediatrics, Section of Infant, Child, and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana
Anxiety Disorders

Sergio Stagno, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham; Physician-in-Chief, Children's Hospital of Alabama, Birmingham, Alabama
Cytomegalovirus

Lawrence R. Stanberry, MD, PhD

Professor and Chair of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Varicella-Zoster Virus

Charles A. Stanley, MD

Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania; Chief, Division of Endocrinology/Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Jeffrey R. Starke, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Pediatrics, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Madelyn M. Stazzone, MD

Assistant Professor of Pediatric Radiology; University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico
Pediatric Radiation Injuries

Barbara W. Stechenberg, MD

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Director, Pediatric Infectious Diseases, Baystate Medical Center Children's Hospital, Springfield, Massachusetts

Bartonella

Barbara J. Stoll, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System; Infections of the Neonatal Infant

Anne Stormorken, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Associate Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

Sepsis and Shock

Ronald G. Strauss, MD

Professor of Pathology and Pediatrics, University of Iowa College of Medicine; Medical Director, DeGowin Blood Center, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

Risks of Blood Component Transfusions

Frederick J. Suchy, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Autoimmune (Chronic) Hepatitis; Drug- and Toxin-Induced Liver Injury; Fulminant Hepatic Failure; Cystic Diseases of the Biliary Tract and Liver; Diseases of the Gallbladder; Portal Hypertension and Varices

Francisco A. Sylvester, MD

Assistant Professor, University of Connecticut School of Medicine; Pediatric Gastroenterologist, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Peptic Ulcer Disease

Andrew M. Tershakovec, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Physician, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

George H. Thompson, MD

Professor of Orthopedic Surgery and Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Orthopedics, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Growth and Development; Evaluation of the Child; The Foot and Toes; Torsional and Angular Deformities; Leg-Length Discrepancy; The Knee; The Hip; The Spine; The Neck; The Upper Limb; Arthrogyposis; Common Fractures

Norman Tinanoff, DDS

Professor and Chair, Department of Pediatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland

The Oral Cavity

James K. Todd, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology, and Preventive Medicine/Biometrics, University of Colorado School of Medicine; Children's Hospital of Denver, Denver, Colorado

Staphylococcus

Lucy Tompkins, MD, PhD

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Microbiology and Immunology, Chief, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Director, Hospital Epidemiology and Infection Control Program, Stanford Hospital and Clinics

Legionella

Kristine Torjesen, MD, MPH

Adjunct Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Program Director, Laos Training Project, Health Frontiers, Cleveland, Ohio

Child Health in the Developing World

David G. Tubergen, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; Medical Director, M. D. Anderson Physicians Network, Houston, Texas

The Leukemias

Ronald B. Turner, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
The Common Cold; Acute Pharyngitis

Rodrigo E. Urizar, MD

Professor of Pediatrics, Nephrology, Director of Pediatric Dialysis Services, Albany Medical College, Union University; Attending Pediatric Nephrologist, Children's Hospital, Albany Medical Center, Albany, New York
Renal Transplantation

Charles P. Venditti, MD, PhD

Fellow, Human Genetics and Molecular Biology, University of Pennsylvania School of Medicine; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Elliott Vichinsky, MD

Adjunct Professor, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Hematology/Oncology, Children's Hospital and Research Center, Oakland, California
Hemoglobin Disorders

Beth A. Vogt, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Martin E. Weisse, MD

Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Residency Program, Chief, Pediatric Infectious Diseases, West Virginia University, Morgantown, West Virginia
Candida; *Malassezia*; Primary Amebic Meningoencephalitis

Steven L. Werlin, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Exocrine Pancreas

Michael R. Wessels, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Group B Streptococcus

Ralph F. Wetmore, MD

Professor of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Surgeon, Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Tonsils and Adenoids

Randall C. Wetzel, MB, BS, MBA

Professor of Pediatrics and Anesthesiology, Keck School of Medicine, University of Southern California; Chair, Anesthesiology Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California
Anesthesia and Perioperative Care

Perrin C. White, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern; Director, Pediatric Endocrinology, Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas
Disorders of the Adrenal Glands

Glenna B. Winnie, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Pulmonary Division, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Emphysema and Overinflation; α_1 -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Pleurisy; Pneumothorax; Pneumomediastinum; Hydrothorax; Hemothorax; Chylothorax

Charles R. Woods, MD

Associate Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital, Winston-Salem, North Carolina
Neisseria meningitidis (Meningococcus)

Laura L. Worth, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Cancer Biology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Molecular and Cellular Biology of Cancer

Peter Wright, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, and Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Influenza Viruses; Parainfluenza Viruses

David T. Wyatt, MD

Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Chief, Pediatric Endocrinology, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Diabetes Mellitus in Children

Robert Wyllie, MD

Chair, Department of Pediatric Gastroenterology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease; Normal Development, Structure, and Function; Pyloric Stenosis and Congenital Anomalies of the Stomach; Intestinal Atresia, Stenosis, and Malrotation; Intestinal Duplications, Meckel Diverticulum, and Other Remnants of the Omphalomesenteric Duct; Motility Disorders and Hirschsprung Disease; Ileus, Adhesions, Intussusception, and Closed-Loop Obstructions; Foreign Bodies and Bezoars; Recurrent Abdominal Pain of Childhood

Ram Yogev, MD

Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Director, Section on Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Nader Youssef, MD

Fellow, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
The Esophagus

Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology, Aga Khan University; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan
Diagnostic Microbiology

Lonnie K. Zelter, MD

Professor of Pediatrics, Anesthesiology and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California
Pediatric Pain Management

Barry Zuckerman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Impact of Violence on Children

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие..... 35

Список сокращений 37

**ЧАСТЬ X
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖИДКИХ СРЕД
ОРГАНИЗМА И ИНФУЗИОННАЯ
ТЕРАПИЯ..... 39**

Ларри А. Гринбаум (Larry A. Greenbaum)

Глава 110. Электролитные сдвиги
и нарушения кислотно-
основного состояния..... 39

110.1. Состав жидких сред организма.....39

110.2. Регуляция осмоляльности и объема43

110.3. Натрий.....48

110.4. Калий.....59

110.5. Кальций.....69

110.6. Магний.....85

110.7. Фосфор.....89

110.8. Кислотно-основное состояние96

Глава 111. Поддерживающая
и заместительная инфузионная
терапия..... 124

Глава 112. Восполняющая инфузионная
терапия..... 129

Глава 113. Жидкостная и электролитная
терапия некоторых
клинических состояний 136

113.1. Острая диарея и пероральная
регидратация 136

113.2. Диарея на фоне хронического
истощения..... 137

113.3. Стеноз привратника..... 138

113.4. Инфузионная терапия до, во время
и после операции..... 138

**ЧАСТЬ XI
НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
В ПЕДИАТРИИ..... 140**

Глава 114. Обследование больного ребенка
в амбулаторных и стационарных
условиях 140
Пол Л. Маккарти (Paul L. McCarthy)

Глава 115. Контролирование
травматизма..... 145
*Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara),
Дэвид Гроссман (David Grossman)*

- Глава 116. Службы детской неотложной медицинской помощи 157
*М. Денис Дауд (M. Denise Dowd),
 Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara)*
- Глава 117. Детская интенсивная терапия: обзор 166
Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)
- Глава 118. Межбольничная транспортировка детей и младенцев в критическом состоянии 168
Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)
- Глава 119. Эффективная связь с семьей в отделении детской неотложной помощи 171
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 120. Техника мониторинга младенцев и детей в критическом состоянии 174
Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)
- Глава 121. Системы баллов и факторы предсказания смертности 182
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo),
 Лори Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 122. Стабилизация детей в критическом состоянии 183
- 122.1. Педиатрическая неотложная помощь и реанимация 183
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.2. Шок 210
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
 Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)*
- 122.3. Респираторный дистресс-синдром и нарушение дыхания 217
Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)
- 122.4. Искусственная вентиляция легких 222
Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)
- 122.5. Стабилизация функции почек 228
Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)
- 122.6. Алиментарная стабилизация 229
Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)
- 122.7. Неврологическая стабилизация 231
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo),
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.8. Неотложная помощь при множественной травме 237
*Питер С. Дайн (Peter S. Dayan),
 Брюс Л. Клейн (Bruce L. Klein)*
- Глава 123. Острый (взрослый) респираторный дистресс-синдром 245
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
 Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)*
- Глава 124. Непрерывная гемофильтрация 247
Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)
- Глава 125. Трансплантация в отделении детской неотложной помощи 248
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 126. Утопление и спасенные из воды дети 254
Гарри Дж. Каллас (Harry J. Kallas)
- Глава 127. Ожоги 271
*Алиа Й. Антуун (Alia Y. Antoon),
 Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)*
- Глава 128. Обморожение 284
*Алиа Й. Антуун (Alia Y. Antoon),
 Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)*
- Глава 129. Прекращение реанимации или воздержание от нее, смерть мозга и изъятие органов 288
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
 Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)*
- Глава 130. Анестезия и периоперационное лечение 291
Рэндал С. Уетзел (Randall C. Wetzel)

Глава 131. Обезболивание у детей..... 318

Бренда Бурш (Brenda Bursh), Лонни К. Зельцер (Lonnie K. Zeltzer)

ЧАСТЬ XII**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ 333**

Глава 132. Подходы к изучению врожденных дефектов обмена веществ 333

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Глава 133. Нарушения обмена аминокислот..... 336

133.1. Фенилаланин..... 336

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.2. Тирозин 341

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.3. Метионин..... 347

Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт (David S. Rosenblatt)

133.4. Цистеин/цистин..... 351

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.5. Триптофан..... 352

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.6. Валин, лейцин, изолейцин и соответствующие органические ацидемии 353

Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт (David C. Rosenblatt)

133.7. Глицин 368

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.8. Серин..... 373

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.9. Пролин и гидроксипролин 374

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.10. Глутаминовая кислота 375

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.11. Цикл мочевины и гипераммониемия (аргинин, цитруллин, орнитин)..... 379

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.12. Гистидин 387

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.13. Лизин 387

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

133.14. Аспарагиновая кислота (болезнь Канавана)..... 389

Рубен К. Маталон (Reuben K. Matalon)

Глава 134. Нарушения липидного обмена..... 393

134.1. Нарушения митохондриального окисления жирных кислот..... 393

Чарльз П. Вендитти (Charles P. Venditti), Чарльз А. Стенли (Charles A. Stanley)

134.2. Нарушения обмена жирных кислот с очень длинной цепью..... 402

Хьюго У. Мозер (Hugo W. Moser)

134.3. Нарушения метаболизма и транспорта липопротеидов 416

Эндрю М. Тершакович (Andrew M. Tershakovec), Дэниел Дж. Рейдер (Daniel J. Rader)

134.4. Липидозы..... 439

Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)

134.5. Муколипидозы 452

Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)

Глава 135. Нарушения углеводного обмена 452

135.1. Гликогенозы..... 454

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

135.2. Нарушения метаболизма галактозы 465

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

135.3. Нарушения метаболизма фруктозы..... 467

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

135.4. Нарушения промежуточного обмена углеводов, сопровождающиеся лактатацидозом..... 468

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

135.5. Недостаточность ксилулозодегидрогеназы (врожденная доброкачественная пентозурия)..... 474

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

135.6. Нарушения распада и структуры гликопротеидов	474
<i>Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)</i>	
Глава 136. Мукополисахаридозы	478
<i>Роберт М. Кliegман (Robert M. Kliegman), Джозеф Л. Мюнцер (Joseph L. Muenzer)</i>	
Глава 137. Нарушения пуринового и пиримидинового обмена.....	484
<i>Джеймс К. Харрис (James C. Harris)</i>	
Глава 138. Прогерия	499
<i>У. Тед Браун (W. Ted Brown)</i>	
Глава 139. Порфирии.....	500
<i>Шигеру Сасса (Shigeru Sassa)</i>	
Глава 140. Гипогликемия.....	516
<i>Марк А. Сперлинг (Mark A. Sperling)</i>	
ЧАСТЬ XIII	
ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ.....	
538	
Глава 141. Лабораторные исследования у детей.....	538
<i>Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson), Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)</i>	
Глава 142. Границы нормальных значений данных лабораторных исследований и процедур.....	544
<i>Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson), Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)</i>	
Глава 143. Принципы лекарственной терапии.....	604
<i>Майкл Д. Рид (Michael D. Reed), Питер Гал (Peter Gal)</i>	
Глава 144. Лекарственные препараты	614
<i>Питер Гал (Peter Gal), Майкл Д. Рид (Michael D. Reed)</i>	
Глава 145. Фитотерапия.....	711
<i>Кэти Дж. Кемпер (Kathi J. Kemper), Пола Гардинер (Paula Gardiner)</i>	

ЧАСТЬ XIV**ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА..... 719****Раздел 1. Заболевания гипоталамуса****и гипофиза****719**

Глава 146. Гормоны гипоталамуса и гипофиза.....	719
---	-----

Джон С. Паркс (John S. Parks)

Глава 147. Гипопитуитаризм	723
----------------------------------	-----

Джон С. Паркс (John S. Parks)

Глава 148. Несахарный диабет.....	733
-----------------------------------	-----

Дэвид Т. Брео (David T. Breault), Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)

148.1. Причины гипернатриемии	735
-------------------------------------	-----

Глава 149. Другие нарушения метаболизма и действия антидиуретического гормона.....	738
--	-----

Дэвид Т. Брео (David T. Breault), Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)

Глава 150. Гиперпитуитаризм, высокорослость и синдромы ускоренного роста	741
--	-----

Пинкус Коэн (Pinchas Cohen)

Глава 151. Физиология полового развития	748
---	-----

Луиджи Гарибальди (Luigi Garibaldi)

Глава 152. Нарушения полового развития.....	750
---	-----

Луиджи Гарибальди (Luigi Garibaldi)

152.1. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие	750
--	-----

152.2. Преждевременное половое развитие вследствие органической патологии головного мозга	754
---	-----

152.3. Преждевременное половое развитие вследствие облучения головного мозга	755
--	-----

152.4. Преждевременное половое развитие и гипотиреоз	756
--	-----

152.5. Гонадотропин-секретирующие опухоли.....	756	Раздел 3. Заболевания паразитовидных желез	797
152.6. Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта (преждевременное половое развитие, фиброзная остеодисплазия и нарушение пигментации)	757	<i>Дэниел А. Дойл (Daniel A. Doyle),</i> <i>Анжело М. Ди Джорджи (Angelo M. DiGeorge)</i>	
152.7. Семейный тестостероновый токсикоз.....	758	Глава 160. Гормоны и пептиды, регулирующие обмен кальция и метаболизм костной ткани	797
152.8. Неполное (частичное) преждевременное половое развитие	759	Глава 161. Гипопаратиреоз	800
152.9. Ятрогенное преждевременное половое развитие.....	760	Глава 162. Псевдогипопаратиреоз (наследственная остеодистрофия Олбрайта)	804
Раздел 2. Заболевания щитовидной железы	762	Глава 163. Гиперпаратиреоз.....	806
<i>Стефен Ла Франчи (Stephen LaFranchi)</i>		Раздел 4. Заболевания надпочечников	812
Глава 153. Развитие и физиология щитовидной железы.....	762	<i>Ленор С. Ливайн (Lenore S. Levine),</i> <i>Перрин К. Уайт (Perrin C. White)</i>	
Глава 154. Нарушение уровня тироксинсвязывающего глобулина.....	765	Глава 164. Физиология надпочечников.....	812
Глава 155. Гипотиреоз	766	164.1. Гистология и эмбриология	812
Глава 156. Тиреоидит.....	778	164.2. Биосинтез надпочечниковых стероидов	813
Глава 157. Зоб.....	781	164.3. Регуляция коры надпочечников.....	815
157.1. Врожденный зоб.....	781	164.4. Действие стероидных гормонов надпочечников	816
157.2. Эндемический зоб и кретинизм.....	782	164.5. Мозговое вещество надпочечников.....	821
157.3. Спорадический зоб.....	784	Глава 165. Недостаточность коры надпочечников	822
157.4. Внутритрахеальный зоб	785	165.1. Первичная надпочечниковая недостаточность.....	822
Глава 158. Гипертиреоз.....	786	165.2. Вторичная надпочечниковая недостаточность.....	828
158.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)	786	Глава 166. Врожденная гиперплазия коры надпочечников и родственные заболевания	830
158.2. Врожденный гипертиреоз.....	790	166.1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы	830
Глава 159. Рак щитовидной железы	792	166.2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 11 β -гидроксилазы.....	837
159.1. Одиночные узлы щитовидной железы.....	794		
159.2. Медуллярный рак.....	795		

166.3. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы	838	173.1. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм у мужчин.....	857
166.4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 17-гидроксилазы	838	173.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм у мужчин.....	863
166.5. Липоидная гиперплазия надпочечников	839	Глава 174. Ложное преждевременное половое развитие вследствие опухолей яичек.....	867
166.6. Недостаточность альдостеронсинтазы.....	840	Глава 175. Гинекомастия	868
166.7. Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм	840	Глава 176. Гипофункция яичников.....	870
Глава 167. Синдром Кушинга	842	176.1. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм у женщин	870
Глава 168. Первичный гиперальдостеронизм	846	176.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм у женщин	877
Глава 169. Опухоли коры надпочечников	846	Глава 177. Ложное преждевременное половое развитие вследствие патологии яичников.....	881
169.1. Вирилизующие опухоли коры надпочечников	847	Глава 178. Гермафродитизм.....	884
169.2. Феминизирующие опухоли коры надпочечников	848	178.1. Гермафродитизм 46,XX (кариотип 46,XX с вирилизацией)	885
Глава 170. Феохромоцитома.....	848	178.2. Гермафродитизм 46,XY (кариотип 46,XY с недостаточной вирилизацией)	887
Глава 171. Объемные образования в надпочечниках.....	850	178.3. Истинный гермафродитизм	895
171.1. Случайно выявленные новообразования надпочечников.....	850	Раздел 6. Сахарный диабет у детей	898
171.2. Кальцификация надпочечников.....	850	<i>Рамин Алемзаде (Ramin Alemzadeh), Дэвид Уэйтм (David Wyatt)</i>	
Раздел 5. Заболевания половых желез	852	Глава 179. Сахарный диабет	898
<i>Роберт Ранапорт (Robert Rapaport)</i>		179.1. Введение и классификация.....	898
Глава 172. Развитие и функции половых желез.....	852	179.2. Сахарный диабет типа 1 (опосредованный иммунными механизмами).....	901
Глава 173. Гипофункция яичек	857	179.3. Сахарный диабет типа 2	934
		179.4. Особые типы сахарного диабета.....	936
		Предметный указатель	944

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие друзья!

Перед вами одно из самых необычных медицинских изданий — «Педиатрия по Нельсону».

В чем его необычность? Это 17-е издание Руководства, которое выходит в свет более 60 лет. Каждое новое издание дополняется последними научными достижениями и установленными фактами. Это, скорее, компактная энциклопедия, чем просто Руководство. Каждый раздел содержит главы по анатомии и физиологии, как нормальной, так и патологической, лабораторным, функциональным и инструментальным методам обследования, лекарственным и немедикаментозным методам лечения.

Хотя Руководство называется «Педиатрия по Нельсону», оно включает в себя сведения практически для всех специалистов, работающих с детьми от рождения до 18 лет — детских оториноларингологов, офтальмологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, кардиологов, ревматологов, эндокринологов, психоневрологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, урологов, гинекологов, гематологов, онкологов, ортопедов, стоматологов, пульмонологов, дерматологов и многих других.

Вы найдете здесь и труднодоступную информацию — по трансплантации органов и тканей, тропическим и паразитарным заболеваниям, редким наследственным болезням и порокам развития.

Подробно представлены также вопросы этики и деонтологии, гигиены детей и подростков (в том числе, оценки физического развития детей), социальной педиатрии (сведения о заболеваемости и смертности, проблемы лишения родительской опеки, жестокого обращения с детьми и еще множество проблем, возникающих у детей в современном обществе), организации медицинской помощи детям на разных этапах.

Конечно, Руководство отличается от отечественной литературы по педиатрии своей необычной структурой, терминологией, подходами к терапии и другим. Выявляются и несоответствия классификации болезней МКБ-10. При подготовке издания на русском языке предприняты попытки приблизить Руководство к существующим в нашей стране требованиям и стандартам. Для удобства использования издатели разделили руководство на 5 томов, поэтому изменилось и оглавление.

Редакция не сомневается, что при чтении и изучении Руководства у читателей возникнут замечания, и заранее выражает признательность за все указания, которые будут сделаны в ваших письмах или на нашем сайте.

Не пожалейте времени для прочтения или хотя бы знакомства с «Педиатрией по Нельсону». Врача «делают» не только базовое образование и практический опыт, но и расширение профессионального кру-

гозора. Другая, не совпадающая с вашей, точка зрения или теория не обязательно должна быть принята вами во внимание, но о ней надо хотя бы знать.

Дети больше всех заслуживают того, чтобы мы с вами сделали все, что в наших силах, для защиты их жизней и здоровья.

Желаю вам увлекательного чтения и профессиональных успехов!

*Председатель Исполкома Союза педиатров России,
главный специалист-эксперт педиатр
Министерства здравоохранения
и социального развития РФ,
вице-президент РАМН,
директор Научного центра здоровья детей РАМН,
вице-президент Европейской педиатрической ассоциации EPA|UNEPSA,
академик РАМН, профессор
А.А. Баранов*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- CRIM — перекрестная иммунологическая реакция с нормальным белком.
- MIM — номер наследственных заболеваний человека в компьютерной базе данных (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)
- ААП — Американская академия педиатрии
- АД — артериальное давление
- АДГ — антидиуретический гормон
- АДП — порфирия, обусловленная недостаточностью δ-аминолевулинатдегидратазы
- АКВНП — Американский колледж врачей неотложной помощи
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АЛД — адренолейкодистрофия
- АЛК — δ-аминолевулиновая кислота
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АсАТ — аспаратаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- БИ — биспектральный индекс
- БПИ — быстрая последовательная интубация
- ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников
- ВП — вариетатная порфирия
- ВЧД — внутричерепное давления
- ГА — глазной альбинизм
- ГАМК — γ-аминомасляная кислота
- ГБК — гиперглицинемия без кетоза
- ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
- ГР — гормон роста
- ГРРГ — гормон роста-рилизинг гормон
- ГТФ — гуанозинтрифосфат
- ГЭП — гепатоэритропозитическая порфирия
- ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
- ДКА — диабетический кетоацидоз
- ДО — дыхательный объем
- ДПА — диффузное повреждение аксонов
- ДЭА — дегидроэпиандростерон
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗВДП — заболевания верхних дыхательных путей
- ИЛ — интерлейкин
- ИФН — интерферон
- ИФР — инсулиноподобный фактор роста
- КГА — кожно-глазной (полный) альбинизм
- КЛА — катетеризация легочной артерии
- КПА — контролируемая пациентом аналгезия
- КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон
- КТ — компьютерная томография
- КФК — креатинфосфокиназа
- КЦВ — катетеризация центральных вен
- ЛГ — лютеинизирующий гормон
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
- ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности
- МБР — младенческая болезнь Рефсума

МСГ	— меланоцитстимулирующий гормон	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
МЭН	— множественная эндокринная неоплазия	СЛР	— сердечно-легочная реанимация
НАЛД	— неонатальная адренолейкодистрофия	СМЖ	— спинно-мозговая жидкость
НВВГ	— непрерывная веновенозная гемофильтрация	СНСАДГ	— синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона
НКП	— наследственная копропорфирия	СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
НЛПТ	— нарушения лимфатической пролиферации после трансплантации	СППВ	— синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция
НМП	— неотложная медицинская помощь	ССВП	— соматосенсорные вызванные потенциалы
ННД	— нефрогенный несахарный диабет	ССВР	— синдром системной воспалительной реакции
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	ССС	— системное сосудистое сопротивление
ОДИТ	— отделение детской интенсивной терапии	СТГ	— соматотропный гормон
ОДПИТ	— отделение детской промежуточной интенсивной терапии	СХ	— сукцинилхолина хлорид
ОНИТ	— отделение неонатальной интенсивной терапии	ТКМ	— трансплантация костного мозга
ОНИП	— отделение неотложной помощи	ТПМ	— травматическое повреждение мозга
ОПП	— острая перемежающаяся порфирия	ТТГ	— тиреотропный гормон
ОСВ	— общее содержание воды	ФНО	— фактор некроза опухоли
ОЦК	— объем циркулирующей крови	ФОЕ	— функциональная остаточная емкость легких
ПБГ	— порфобилиноген	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ПДВ	— пик давления на вдохе	Х-АЛД	— адренолейкодистрофия сцепленная с X-хромосомой
ПДКВ	— положительное давление в конце выдоха	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ПКА	— почечный канальцевый ацидоз	ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ПКП	— поздняя кожная порфирия	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ПОМК	— проопиомеланокортин	ЦВД	— центральное венозное давление
ПОТР	— послеоперационная тошнота и рвота	ЦМВ	— цитомегаловирус
ППП	— полностью парентеральное питание	ЦОГ	— циклооксигеназа
ППТШ	— пересмотренная педиатрическая травматологическая шкала	ЦПМ	— центральный понтинный миелолиз
ПРЛ	— пролактин	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ПРР	— пероральный регидратационный раствор	ЧЭН	— чрескожная электростимуляция нервов
ПТГ	— паратиреоидный гормон	ШГКГ	— шкала глубины комы Глазго
ПТШ	— педиатрическая травматологическая шкала	ЭКМО	— экстракорпоральная мембранная оксигенация
РДС	— риск детской смертности	ЭМГ	— электромиография
РТХ	— ризомелическая точечная хондродисплазия	ЭПП	— эритропоэтическая протопорфирия
САД	— среднее артериальное давление	ЭТТ	— эндотрахеальная трубка
СЗ	— синдром Зельвегера	ЭТФ	— электрон-транспортный флавопротеид
СКВ	— системная красная волчанка	ЭТФ-ДГ	— дегидрогеназа электрон-транспортного флавопротеида
		ЭУП	— эритропоэтическая уропорфирия

Ларри А. Гринбаум (Larry A. Greenbaum)

Глава 110

Электролитные сдвиги и нарушения кислотно- основного состояния

110.1. СОСТАВ ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА

Общее содержание воды в организме. Вода — основная составная часть организма человека. Кроме того, в организме содержатся белки, минеральные вещества, жир и небольшое количество углеводов. Общее содержание воды (ОСВ) в организме в процентах от массы тела в разном возрасте различно (рис. 110.1). У плода ОСВ очень велико; к моменту рождения у доношенных детей этот показатель снижается примерно до 75%. У недоношенных он более высок. В течение первого года жизни ОСВ продолжает снижаться и к концу года составляет около 60% массы тела; на этом уровне ОСВ остается до начала периода полового развития. В этом периоде содержание жира в организме у девочек увеличивается в большей степени, чем у мальчиков, у которых, напротив, нарастает масса мышц. Поскольку жир содержит очень мало воды, а мышцы — много, то к окончанию полового развития ОСВ у мальчиков остается на уровне 60%, а

у девочек снижается примерно до 50% массы тела. При ожирении процент ОСВ снижается и у мальчиков. При обезвоживании ОСВ составляет меньший процент массы тела.

Жидкостные пространства. В организме вода содержится в двух главных пространствах — внутриклеточном и внеклеточном. У плода и новорожденного объем внеклеточной жидкости больше, чем внутриклеточной (см. рис. 110.1). Постнатальный диурез сразу же снижает объем внеклеточной жидкости, вслед за чем возрастает объем внутриклеточной, обусловленный увеличением размеров и числа клеток. К концу первого года жизни отношение объемов внутри- и внеклеточной жидкости становится таким же, как у взрослых. На долю внеклеточной жидкости приходится 20–25% массы тела, а на долю внутриклеточной — около 30–40%, т. е. примерно в 2 раза больше (рис. 110.2). Увеличение мышечной массы при половом развитии у мальчиков обуславливает у них больший объем внутриклеточной жидкости, чем у девочек. В постпубертатном возрасте объемы внеклеточной жидкости у мальчиков и девочек различаются незначительно.

Внеклеточная жидкость также разделяется на два пространства — плазму и интерстициальную жидкость (см. рис. 110.2). На долю воды плазмы в норме приходится около 5% массы тела. На долю всей крови (принимая показатель гематокрита, равный 40%) обычно приходится примерно 8% массы тела, но у новорожденных и грудных детей этот процент выше. У недоношенных новорожденных

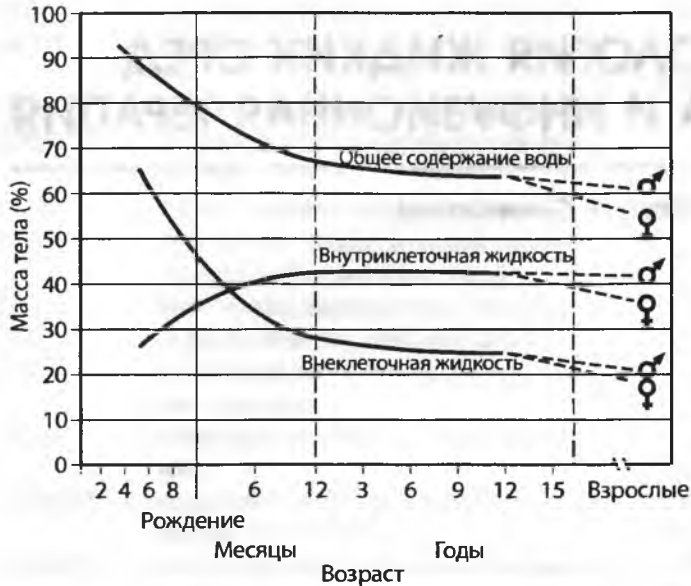


Рис. 110.1. Общее содержание воды в организме; внутри- и внеклеточная жидкость в процентах от массы тела в разном возрасте (Winters R. W. Water and electrolyte regulation. In: The Body Fluids in Pediatrics / R. W. Winters (ed.). — Boston: Little, Brown & Company, 1973)

он приближается к 10% массы тела. При различных патологических состояниях (обезвоживание, анемия, полицитемия, сердечная недостаточность, изменение осмоляльности плазмы, гипоальбуминемия) объем плазмы изменяется. Объем интерстициальной жидкости, на долю которой в норме приходится около 15% массы тела, резко возрастает при отеках, сопровождающих сердечную или печеночную недостаточность, нефротический синдром и другие случаи гипоальбуминемии. Увеличение объема интерстициальной жидкости происходит при асците или плевральном выпоте.

В норме между внутрисосудистой и интерстициальной жидкостью существует тонкое равновесие. Внутрисосудистый объем, определяющий перфузию тканей, регулируется соотношением гидростатического и онкотического давления. Концентрация альбумина во внутрисосудистой жидкости выше, чем в интерстициальной, и вода под действием онкотического давления перемещается в сосуды. Этот градиент поддерживается за счет ограниченной проницаемости капилляров для альбумина. Наоборот, гидростатическое давление во внутрисосудистом пространстве, создаваемое насосной функцией сердца, заставляет жидкость перемещаться в интерстициальное пространство. На артериальных концах капилляров гидростатическое давление превышает онкотическое, жидкость поступает в ткани; на венозных же их концах гидростатическое давление уменьшается,

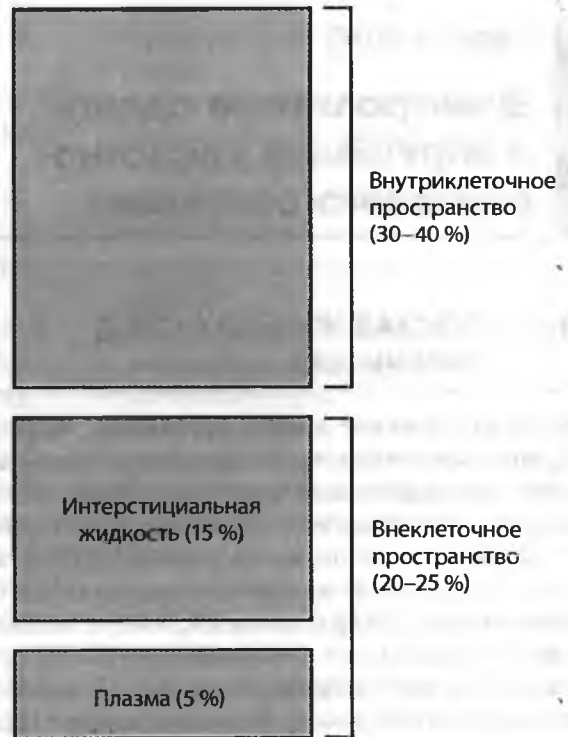


Рис. 110.2. Водные пространства организма в процентах от массы тела у старших детей и взрослых

а онкотическое (из-за увеличения концентрации альбумина) возрастает, в силу чего жидкость поступает в капилляры. В целом жидкость обычно выходит из внутрисосудистого пространства, но возвращается в него через лимфатические пути.

Нарушение равновесия указанных сил может привести к увеличению объема интерстициальной жидкости за счет внутрисосудистого объема. Развитие отеков у детей с гипоальбуминемией обусловлено снижением онкотического давления внутрисосудистой жидкости. При этом внутрисосудистый объем может уменьшаться, создавая у ребенка опасность недостаточного кровоснабжения жизненно важных органов. Такая ситуация особенно вероятна, если снижению концентрации альбумина во внутрисосудистом пространстве сопутствует ее повышение в интерстициальном, что еще больше ослабляет онкотическое давление, удерживающее внутрисосудистый объем на нормальном уровне. В отличие от этого при сердечной недостаточности перемещение жидкости в интерстициальное пространство обусловлено повышением гидростатического давления в венах. Рост внутрисосудистого объема и давления также приводит к отекам, что наблюдается при остром гломерулонефрите.

Электролитный состав жидких сред организма.

Внутри- и внеклеточные жидкости резко различаются по составу растворенных в них веществ (рис. 110.3). Во внеклеточной жидкости основным катионом является натрий, а анионом — хлорид.

Во внутриклеточной жидкости концентрация натрия и хлорида гораздо ниже, а основным катионом в ней является калий. Его концентрация здесь примерно в 30 раз выше, чем во внеклеточной жидкости. Анионы же внутриклеточной жидкости представлены в основном белками, органическими кислотами и фосфатом. Различия анионного состава вне- и внутриклеточной жидкости во многом обусловлены присутствием в клетках молекул, не способных проникать через клеточную мембрану. Разница же в распределении катионов, натрия и калия обязана активности Na^+, K^+ -АТФазы, которая использует клеточную энергию на «выталкивание» натрия из клеток и «насыщение» калия в них. Химический градиент между концентрацией калия в клетках и вне их определяет электрический градиент по обе стороны клеточной мембраны. Перемещение калия из клеток по градиенту концентрации приводит к тому, что внутриклеточное пространство оказывается заряженным отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.

Различия в электролитном составе вне- и внутриклеточной жидкости необходимо учитывать при оценке и лечении нарушений электролитного обмена. Определяемая в клинике концентрация электролитов в сыворотке крови не всегда отражает их

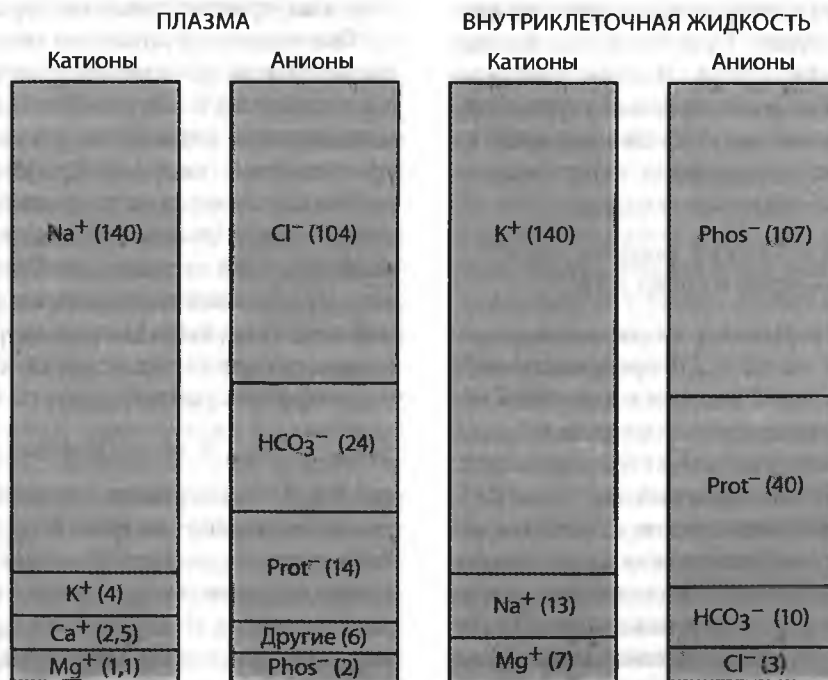


Рис. 110.3. Концентрации основных катионов и анионов (в мэкв/л) во внутриклеточном пространстве и плазме

содержание в организме. Это обусловлено гораздо большим объемом внутриклеточной жидкости по сравнению с внеклеточной и связанным с внутриклеточными процессами переходом электролитов из одной жидкости в другую. Например, выход калия из клеток может привести к тому, что его концентрация в крови окажется нормальной или даже повышенной, хотя сами клетки будут резко обеднены этим катионом. Особенно отчетливо это наблюдается при диабетическом кетоацидозе, при котором значительные потери калия часто маскируются его переходом из внеклеточной жидкости во внеклеточную. Поскольку в норме концентрация калия и фосфата высока именно в клетках, уровни этих электролитов в крови не точно отражают их общее содержание в организме. Это справедливо и для сывороточных концентраций магния и, особенно, кальция, который в основном содержится в костях.

Осмоляльность. Между внутри- и внеклеточной жидкостью существует осмотическое равновесие, поскольку вода свободно проходит через клеточную мембрану. При изменении осмоляльности одного из пространств вода быстро и в большом количестве перемещается из другого пространства, уравнивая их осмоляльность. При клинических состояниях обычно сначала изменяется осмоляльность внеклеточного пространства, и если она снижается, то вода поступает в клетки, а если возрастает — вода выходит из клеток. В норме осмоляльность плазмы равна осмоляльности внутриклеточной жидкости и составляет 285–295 мосм/кг. Ее определяют по степени снижения точки замерзания, но можно и рассчитать по формуле:

$$\text{Осмоляльность} = 2 \times \text{Na} + \text{глюкоза} / 18 + \text{азот мочевины в крови} / 2,8.$$

Глюкоза и азот мочевины в крови измеряются в мг%. Деление на 18 и 2,8 превращает мг% в ммоль/л. Множитель 2 вводится для учета эффекта анионов, главным образом хлорида и бикарбоната. Расчетная осмоляльность обычно несколько ниже измеряемой непосредственно.

В большинстве случаев глюкоза и азот мочевины слабо влияют на осмоляльность плазмы, и поэтому примерную величину осмоляльности можно получить простым удвоением концентрации натрия. При уремии концентрация мочевины могла бы играть гораздо большую роль. Однако мочевина легко проникает через клеточные мембраны, и ее

внутриклеточная концентрация примерно соответствует внеклеточной. Осмотическими активными веществами плазмы являются только те, которые содержатся лишь во внеклеточном пространстве. Если при повышении концентрации натрия в плазме вода выходит из клеток, то при уремии осмотический градиент между двумя пространствами отсутствует, поэтому перемещения воды не происходит. Таким образом, мочевина считается «неэффективным осмолем», а гиперосмоляльность плазмы при уремии не вызывает перемещения воды. Единственное исключение — гемодиализ, при котором снижение внеклеточного уровня мочевины происходит столь быстро, что она не успевает выйти из клеток. В результате развивается гипоосмолярный диализный синдром: вода поступает в клетки головного мозга, что может вызвать тяжелые симптомы. Другой неэффективный осмоль — этанол, который свободно проходит через клеточные мембраны. Эффективную осмоляльность можно рассчитать следующим образом:

$$\text{Эффективная осмоляльность} = 2 \times \text{Na} + \text{глюкоза} / 18.$$

Эффективная осмоляльность (или тоничность) определяет осмотическое давление, под действием которого происходит перемещение воды между вне- и внутриклеточным пространством.

Гипергликемия повышает осмоляльность плазмы, и глюкоза (в отличие от мочевины) представляет собой эффективный осмоль, поскольку ее концентрация в плазме не уравнивается внутриклеточной глюкозой. При гипергликемии вода переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Это имеет клиническое значение при диабетическом кетоацидозе. Выходящая из клеток вода снижает концентрацию натрия во внеклеточной жидкости, вызывая гипонатриемию, несмотря на повышение осмоляльности плазмы. Величину этого эффекта рассчитывают по формуле:

$$\text{Na}_{\text{скор.}} = \text{Na}_{\text{изм.}} + 1,6 \times (\text{глюкоза} - 100 \text{ мг\%}) / 100,$$

где $\text{Na}_{\text{изм.}}$ — измеренная в клинической лаборатории концентрация натрия, $\text{Na}_{\text{скор.}}$ — концентрация натрия при нормальной концентрации глюкозы, когда сопровождающая ее вода перемещается обратно в клетки. Показатель $\text{Na}_{\text{скор.}}$ точнее отражает истинное отношение общего содержания натрия в организме к ОСВ, т. е. реальную концентрацию натрия.

В норме как измеряемая, так и скорректированная осмоляльность находится в пределах 10 мосм/кг. Однако при некоторых клинических ситуациях приблизительное равенство этих величин нарушается. Присутствие неопределяемых осмолей приводит к тому, что измеряемая осмоляльность оказывается значительно выше, чем расчетная. Эта разница представляет собой *осмотический интервал*, который возникает в тех случаях, когда измеряемая осмоляльность более чем на 10 мосм/кг превышает расчетную. К неопределяемым осмолям относятся, в частности, этанол, этиленгликоль, метанол и маннитол. Эти вещества повышают измеряемую осмоляльность, но не учитываются в уравнении, по которому определяют расчетную осмоляльность. Осмотический интервал позволяет клиницисту предполагать присутствие неопределяемых осмолей, что может иметь диагностическое значение при подозрении на отравление метанолом или этиленгликолем. В ходе терапии маннитолом осмоляльность плазмы необходимо измерять непосредственно.

Вторая ситуация, при которой измеряемая и расчетная осмоляльность расходятся — *псевдогипонатриемия*. Липиды и белки — это плотные компоненты сыворотки крови. При повышении их уровня в сыворотке они вытесняют воду — ее содержание уменьшается. В некоторых клинических лабораториях концентрацию натрия определяют, рассчитывая его количество в 1 л сыворотки крови без учета присутствующих в ней плотных веществ. При повышенном их содержания концентрация натрия в сыворотке крови остается нормальной, но ее величина в расчете на 1 л сыворотки оказывается ниже, чем если бы расчет проводился на 1 л воды. Физиологическое же значение имеет количество натрия именно в 1 л воды сыворотки. В этой ситуации осмоляльность плазмы остается нормальной, несмотря на кажущуюся гипонатриемию, поскольку процент сыворотки, состоящий из липидов и белков, практически не сказывается на результатах измерения осмоляльности. Псевдогипонатриемию диагностируют в тех случаях, когда измеренная осмоляльность плазмы нормальна, несмотря на гипонатриемию. Этот лабораторный артефакт исключается, если концентрацию натрия в воде измерять прямо с помощью избирательного электрода. Такая методика находит все большее применение в клинических лабораториях.

В отсутствие неопределяемых осмолей и псевдогипонатриемии расчетная осмоляльность довольно точно отражает истинную осмоляльность плазмы. Измерение осмоляльности плазмы помогает выявить присутствие неопределяемых осмолей и подтвердить наличие истинной гипонатриемии. Хотя многие дети с повышенной осмоляльностью плазмы оказываются обезвоженными (как это наблюдается при гипернатриемии или диабетическом кетоацидозе), высокая осмоляльность не всегда свидетельствует об обезвоживании. Например, при отравлении солью или уремии, несмотря на повышенную осмоляльность плазмы, может иметь место перегрузка объемом. Во многих ситуациях правильное клиническое заключение требует измерения отдельных компонентов, определяющих осмоляльность плазмы. Простой расчет эффективной осмоляльности не позволяет судить о распределении воды между вне- и внутриклеточным пространством.

110.2. РЕГУЛЯЦИЯ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ И ОБЪЕМА

Нормальное функционирование клеток возможно лишь при очень небольших колебаниях осмоляльности плазмы и внутрисосудистого объема. Водный баланс в организме контролируется двумя независимыми системами. Хотя осмоляльность зависит главным образом от уровня натрия, ее регуляция осуществляется в организме самостоятельной системой поддержания водного объема, которая действует независимо от регуляции натриевого баланса, тогда как внутрисосудистый объем в норме контролируется именно системой регуляции натриевого баланса. Однако в условиях сниженного объема первыми включаются механизмы его поддержания в ущерб осмоляльности, происходит задержка воды с целью восстановления внутрисосудистого объема.

Регуляция осмоляльности. Осмоляльность плазмы за счет изменений потребления и экскреции воды удерживается в узком пределе (285–295 мосм/кг). В стабильных условиях количество выпитой и образующейся эндогенно (в процессе обмена веществ) воды равно ее потерям через кожу, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Объектами регуляции являются только потребление воды и ее потери с мочой.

В гипоталамусе локализованы рецепторы, чувствительные только к эффективной осмоляль-

ности, которая не зависит от присутствия растворенных веществ (например, мочевины), легко проникающих через клеточные мембраны. При повышении эффективной осмоляльности нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса начинают секретировать антидиуретический гормон (АДГ). Аксоны этих нейронов оканчиваются в задней доле гипофиза. Выделяющийся в кровь АДГ связывается V_2 -рецепторами клеток собирательных трубочек в почках и, стимулируя образование в этих клетках циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вызывает встраивание водных каналов (аквапорина-2) в стенки собирательных трубочек. Это повышает проницаемость трубочек для воды и усиливает ее реабсорбцию в гипертоническую среду мозгового вещества почек. В результате концентрация мочи возрастает, а ее количество уменьшается. Полностью устранить потерю воды с мочой невозможно, поскольку существуют необходимые потери растворенных веществ, таких как мочевина и натрий. Секреция АДГ непосредственно зависит от осмоляльности плазмы, и гормональный ответ заметен уже при изменении осмоляльности на 1%. При снижении осмоляльности секреция АДГ практически прекращается, в результате чего моча становится максимально разведенной. Потеря свободной воды (воды без натрия) корректирует осмоляльность плазмы. Секреция АДГ происходит не по закону «все или ничего», а изменяется постепенно в соответствии с изменениями осмоляльности плазмы.

АДГ способен увеличивать концентрацию мочи только при условии гипертоничности мозгового вещества почек. Этому способствует система противотока, включающая петлю Генле и прямые артериолы почек. АДГ усиливает транспорт натрия в петле Генле, поддерживая градиент осмотического давления между мозговым веществом почек и мочой.

Потребление воды регулируется также гипоталамическими осморцепторами, но они отличаются от осморцепторов, регулирующих секрецию АДГ. Уже при минимальном повышении осмоляльности плазмы импульсы от этих осморцепторов передаются в кору головного мозга и стимулируют жажду.

Регуляция осмоляльности подчинена механизмам поддержания внутрисосудистого объема. Его уменьшение стимулирует и секрецию АДГ, и жажду независимо от осмоляльности плазмы. Ощуще-

ние жажды возникает при умеренном уменьшении объема и при повышении осмоляльности плазмы на 1–2%. Не все механизмы жажды известны, но показано, что в ее стимуляции участвуют ангиотензин II, уровень которого при снижении объема увеличивается, и барорецепторы, чувствительные к снижению объема.

Ряд клинических состояний ограничивает способность почек изменять экскрецию воды и тем самым поддерживать осмоляльность плазмы. При синдроме гиперсекреции АДГ гормон продолжает выделяться в кровь, даже при низкой осмоляльности плазмы. Это препятствует разведению мочи и выделению нужного количества воды. Синдром гиперсекреции АДГ развивается при различных заболеваниях, чаще всего при поражении ЦНС, а также при легочных болезнях и новообразованиях (см. гл. 149). Применение десмопрессина ацетата (синтетического аналога АДГ) может быть причиной ятрогенного избытка АДГ. Стимулируют его секрецию и другие вещества — наркотики, никотин, холинергические средства и барбитураты. При стрессе (боль, травма, хирургическое вмешательство или ожоги) секреция АДГ также увеличивается (хотя и не столь резко, как при синдроме гиперсекреции АДГ). Это препятствует достаточному выделению воды и грозит гипонатриемией.

Способность почек выводить воду сильно зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При снижении СКФ в собирательные трубочки поступает меньше воды, что, естественно, ограничивает ее выделение из организма. Это приобретает особое значение при избыточном количестве воды в плазме.

Минимальная осмоляльность мочи составляет примерно 30–50 мосм/кг; менее концентрированную мочу почки выводить не могут, поскольку необходимо обязательное выведение растворенных веществ. Поэтому при приеме очень больших количеств воды (водной интоксикации) почки не компенсируют снижения осмоляльности плазмы. При диете, содержащей очень мало растворенных веществ, ребенок нуждается в меньшем количестве воды. Так, у детей, потребляющих мало соли, и у тех, у кого образуется мало мочевины (из-за недостаточности белка в диете), может развиваться тяжелая гипонатриемия. Крайне важной причиной недостаточного выведения воды почками при низкой осмоляльности плазмы служит уменьшение внутрисосудистого объема. В этих условиях под-

держание объема оказывается важнее поддержания осмоляльности, снижение объема быстро стимулирует секрецию АДГ.

Нормальная реакция на повышение осмоляльности плазмы — снижение экскреции воды почками. При центральном несахарном диабете этого не происходит, так как отсутствует АДГ (см. гл. 148). Этанол временно снижает секрецию АДГ. Больные с нефрогенным несахарным диабетом (ННД) теряют способность реагировать на АДГ и выделяют разведенную мочу, несмотря на повышение осмоляльности плазмы. Это наиболее резко проявляется при наследственных формах ННД. ННД, сцепленный с X-хромосомой, обусловлен отсутствием рецепторов АДГ. Реже встречается аутосомно-рецессивная форма ННД, обусловленная дефицитом аквапорина-2 (водного канала, необходимого для реабсорбции воды в собирательных трубках почек). Причиной ННД может быть множество разных факторов, в том числе такие лекарственные препараты, как литий, и такая патология почек, как их дисплазия и острый канальцевый некроз (см. т. 5, гл. 661).

Максимальная осмоляльность мочи — примерно 1200 мосм/кг. Минимальное количество мочи выделяется даже при максимальной ее концентрации и определяется необходимостью выведения из организма растворенных веществ. Прием большого количества соли или необходимость выведения больших количеств мочевины (например, после устранения обструкции мочевых путей или ликвидации острого канальцевого некроза) увеличивают обязательную потерю воды. Это называется осмотическим диурезом, классическим примером которого служит увеличение диуреза вследствие глюкозурии при сахарном диабете. Осмотический диурез развивается также после введения маннитола с лечебной целью. Способность почек концентрировать мочу меняется в процессе развития. У новорожденных (особенно недоношенных) осмоляльность мочи максимальна, что снижает их способность удерживать воду и повышает предрасположенность к гипернатриемии и обезвоживанию. Через несколько месяцев после рождения и у маленьких детей осмоляльность мочи ниже. Потребление очень большого количества воды, например при психогенной полидипсии, может привести к снижению высокой осмоляльности мозгового вещества почек, которая обеспечивает максимальную концентрированность мочи. При

ограничении приема воды у таких больных способность почек концентрировать мочу восстанавливается уже через несколько дней. Аналогичные нарушения можно наблюдать также на начальном этапе лечения центрального несахарного диабета десмопрессина ацетатом; достижение максимальной осмоляльности мозгового вещества почек требует определенного времени. Петлевые диуретики (например, фуросемид) тормозят реабсорбцию натрия в восходящем отделе петли Генле и тем самым снижают гипертоничность мозгового вещества почек, препятствуя выделению максимально концентрированной мочи.

Регуляция объема. Определенный внутрисосудистый объем — необходимое условие сохранения жизни. И снижение объема, и перегрузка объемом значительно повышают заболеваемость и смертность. Для поддержания внутрисосудистого объема необходим натрий, поскольку он является главным внеклеточным катионом и содержится преимущественно во внеклеточной жидкости. Главный внеклеточный анион — хлорид — также необходим, но поскольку содержание натрия и хлорида в организме обычно изменяется параллельно (в силу необходимого равенства количества катионов и анионов), основным регулятором внутрисосудистого объема считается просто уровень натрия. В некоторых случаях (например, при метаболическом алкалозе) главной причиной уменьшения внутрисосудистого объема служит снижение концентрации хлорида. В других (например, при метаболическом ацидозе) уровень натрия снижается в большей степени, чем хлорида.

Натриевый баланс регулируется на уровне почек; потребление натрия практически не регулируется (даже в случаях пристрастия к соли, характерного для детей с хроническим сольтеряющим синдромом). Регуляция натриевого баланса осуществляется путем изменения того процента фильтруемого в клубочках натрия, который реабсорбируется в почечных канальцах. В норме с мочой выводится менее 1% фильтруемого натрия. У здорового человека внепочечные и почечные потери натрия соответствуют потребляемому количеству этого элемента, причем именно почки адаптируются к резким колебаниям его потребления. Экскреция натрия с мочой может снижаться чуть ли не до нуля и столь же резко возрастать.

В регуляции экскреции натрия с мочой принимают участие как внутри-, так и внепочечные

механизмы. У детей эта экскреция зависит главным образом от объема жидкости в организме, точнее — от *эффективного* внутрисосудистого объема. Механизмы регуляции выведения натрия реагируют именно на *эффективный* внутрисосудистый объем. Например, при застойной сердечной недостаточности имеет место перегрузка объемом, но *эффективный* внутрисосудистый объем снижается, поскольку из-за нарушенной функции сердца перфузия почек и других органов уменьшается. В результате почки усиленно задерживают натрий.

Основная часть фильтруемого натрия реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах и петлях Генле, однако главным местом регуляции выведения натрия из организма являются дистальные канальцы и собирательные трубочки (см. также т. 5, гл. 659). В проксимальных канальцах (главном месте реабсорбции бикарбоната, глюкозы, фосфата, аминокислот и других веществ) реабсорбируется около 65% фильтруемого натрия. Реабсорбция натрия здесь сопряжена с транспортом других веществ в силу присутствия специфических котранспортеров (или в случае бикарбоната — натрий-водородного насоса, обменивающего натрий на водород). Применительно к бикарбонату и фосфату такой совместный транспорт играет важную клиническую роль. Например, при метаболическом ацидозе в условиях сниженного внутрисосудистого объема выведение бикарбоната с мочой должно было бы компенсаторно возрастать, но поскольку сниженный объем стимулирует задержку натрия, одновременно задерживается и бикарбонат, что препятствует коррекции метаболического ацидоза. Подобно этому, увеличение внутрисосудистого объема усиливает выведение фосфата с мочой, даже в случаях снижения его уровня в крови. Кроме того, при усиленной реабсорбции натрия в проксимальных канальцах в них возрастает также реабсорбция мочевой кислоты и мочевины. Это лежит в основе повышения уровня последних в крови при обезвоживании, которое стимулирует задержку натрия в проксимальных канальцах. Клетки проксимальных канальцев проницаемы для воды, и поэтому вода в этом сегменте нефрона реабсорбируется параллельно реабсорбции натрия.

Второе место по абсолютному количеству реабсорбируемого натрия занимает петля Генле. На люминальной поверхности клеточной мембраны функционирует $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортер, который возвращает натрий и хлорид в клетки, обме-

нивая их на калий. Фуросемид и другие петлевые диуретики, усиливающие экскрецию натрия, ингибируют этот транспортер. Восходящий отдел петли Генле непроницаем для воды, и поэтому натрий здесь реабсорбируется без воды. АДГ стимулирует задержку натрия в этом сегменте нефрона, что способствует созданию в мозговом веществе почек гипертоничной среды. Это обеспечивает максимальную задержку воды при действии АДГ на собирательные трубочки мозгового вещества. Поскольку петлевые диуретики ингибируют задержку натрия в восходящем отделе петли Генле, они снижают гипертоничность мозгового вещества почек и тем самым препятствуют эффекту АДГ, увеличивающему концентрированность мочи.

В дистальных канальцах задержка натрия осуществляется чувствительным к тиазиду Na^+, Cl^- -котранспортером. Этот сегмент нефрона относительно непроницаем для воды и поэтому играет важную роль в доставке обедненной натрием жидкости в собирательные трубочки. В результате в отсутствие секреции АДГ у больных с низкой осмоляльностью плазмы выделяется вода без натрия. Тиазидные диуретики, блокируя задержку натрия и воды в этом сегменте, препятствуют выделению воды без электролитов. Это отчасти объясняет тяжелую гипонатриемию, которая иногда развивается у больных, длительно принимающих тиазидные диуретики.

На уровне собирательной трубочки, конечном сегменте нефрона, регулируется экскреция воды, калия, кислоты и натрия. Хотя количество реабсорбируемого натрия здесь меньше, чем в любом другом сегменте нефрона, регуляция экскреции натрия на этом уровне играет важнейшую роль. Реабсорбция натрия в собирательных трубочках осуществляется натриевыми каналами. Раскрывающиеся под действием альдостерона эти каналы способны реабсорбировать практически весь натрий, поступающий в собирательные трубочки. Переход натрия в клетки создает в просвете трубочки отрицательный заряд, что способствует экскреции ионов K^+ и H^+ . Калийсберегающие диуретики, амилорид и триамтерен, блокируют эти каналы и тормозят реабсорбцию натрия, снижая экскрецию калия. Калийсберегающий диуретик спиронолактон действует другим способом: он блокирует связывание альдостерона с его рецепторами и тем самым снижает активность натриевых каналов не прямо, а косвенно. Собирательные трубочки — важнейшее место регуляции водного баланса, поскольку

под действием АДГ в них встраиваются водные каналы, что повышает проницаемость для воды, а гипертоничность мозгового вещества почек создает условия для образования максимально концентрированной мочи.

Учитывая значение натриевого баланса, неудивительно, что в регуляции почечной экскреции натрия участвует сразу несколько систем. Количество натрия, фильтруемого в почечных клубочках, прямо пропорционально СКФ. Если бы реабсорбция натрия в нефроне оставалась постоянной, то уже при небольшом снижении СКФ мог бы реабсорбироваться весь натрий, а при увеличении СКФ происходила бы значительная его потеря с мочой. В реальности, однако, этого нет, поскольку реабсорбция натрия в почках пропорциональна его поступлению в нефрон. Это называют *клубочково-канальцевым равновесием*.

Важную роль в регуляции почечной экскреции натрия играет ренин-ангиотензиновая система. При снижении эффективного внутрисосудистого объема юкстагломерулярный аппарат секретирует ренин. Секреция ренина возрастает при снижении перфузионного давления в приносящей артериоле, уменьшении поступления натрия в дистальные отделы нефрона и под действием β_1 -адреностимуляторов, уровень которых при снижении внутрисосудистого давления возрастает. Ренин — это протеолитический фермент, расщепляющий ангиотензиноген с образованием ангиотензина I. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ангиотензин I превращается в ангиотензин II, который прямо повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и, кроме того, стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Альдостерон действует на дистальные отделы нефрона (а именно на дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки), повышая в них реабсорбцию натрия. Одновременно альдостерон усиливает экскрецию калия. Ангиотензин II не только уменьшает потери натрия с мочой, но и обладает сосудосуживающим свойством, что способствует поддержанию АД при снижении внутрисосудистого объема.

Увеличение внутрисосудистого объема стимулирует синтез предсердного натрийуретического пептида, образующегося в предсердиях при их растяжении. Вместе с повышением СКФ этот гормон ингибирует реабсорбцию натрия в собирательных трубочках (тех их отделах, которые локализованы

в мозговом веществе почек), способствуя выведению натрия с мочой.

Когда потребление натрия превышает его экскрецию, возникает гиперволемия. У детей с почечной недостаточностью экскреция натрия уменьшается. Обычно это уменьшение пропорционально снижению СКФ, хотя при некоторых заболеваниях почек (таких, как дисплазия или ювенильный нефронофтиз) повреждение канальцев приводит к значительным потерям натрия, пока СКФ не упадет практически до нуля. Как правило, по мере снижения СКФ возникает необходимость во все большем ограничении потребления натрия. При рождении СКФ низка, и поэтому ребенок не способен справляться с натриевой нагрузкой. В других ситуациях нарушается регуляция почечной экскреции натрия. Это наблюдается, например, при первичном гиперальдостеронизме или стенозе почечных артерий, когда уровень альдостерона возрастает из-за усиленной секреции ренина. При остром гломерулонефрите функция внутрпочечных механизмов регуляции экскреции натрия нарушается даже в отсутствие значительного снижения СКФ, что приводит к чрезмерной задержке натрия и гиперволемии.

Усиленная реабсорбция натрия — нормальная реакция на гиповолемию, но при застойной сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, нефротическом синдроме и гипоальбуминемии, связанной с другими причинами, гиповолемия сопровождается резким увеличением общего содержания натрия в организме. При этих заболеваниях почки и другие регуляторные системы реагируют на уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, приводя к задержке натрия в почках и отекам.

В тех случаях, когда потери натрия превышают его потребление, обычно развивается гиповолемия. У детей это чаще всего наблюдается при гастроэнтерите. Потери натрия могут возрастать не только через ЖКТ, но и через кожу (при ожогах) или с по, том (при муковисцидозе или усиленной физической нагрузке). Недостаточное потребление натрия встречается редко, разве что при голодании или неправильном выборе жидкой диеты для детей, не способных поглощать твердую пищу. Чрезмерная же потеря соли характерна для многих заболеваний почек — от дисплазии до канальцевой патологии при синдроме Бартера. У новорожденных, особенно недоношенных, механизмы задержки натрия еще не полностью сформированы. Ятрогенный

дефицит натрия вследствие его потерь с мочой — результат диуретической терапии. Потеря натрия через почки может быть обусловлена и нарушением регуляторных систем. Так, дефицит натрия характерен для недостаточности альдостерона, причиной которой у детей чаще всего бывает врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы. При мозговом сольтеряющем синдроме потеря натрия с последующей гиповолемией может быть связана с усиленной секрецией мозгового натрийуретического гормона.

Изолированные нарушения водного баланса, изменяя объем жидкости, влияют и на натриевый баланс. Поскольку клеточные мембраны проницаемы для воды, изменения ОСВ сказываются как на вне-, так и на внутриклеточном объеме. При потерях свободной воды, как это имеет место при несахарном диабете, страдает в основном внутриклеточное пространство, поскольку оно больше, чем внеклеточное. Именно поэтому гипернатриемическое обезвоживание затрагивает объем плазмы в меньшей степени, чем другие виды обезвоживания; в основном теряется внутриклеточная жидкость. Тем не менее значительные потери воды в конечном итоге изменяют и внутрисосудистый объем, стимулируя задержку натрия в почках даже при нормальном его общем содержании в организме. Подобно этому, при острой водной интоксикации или синдроме гиперсекреции АДГ увеличение ОСВ сказывается преимущественно на внутриклеточном пространстве, но в какой-то степени затрагивает и внутрисосудистый объем, что и стимулирует экскрецию натрия. У детей с синдромом гиперсекреции АДГ или водной интоксикацией концентрация натрия в моче увеличивается, несмотря на гипонатриемию. Это подтверждает представление о независимости систем регуляции водного и натриевого баланса, хотя в условиях патологии эти системы взаимодействуют и регуляция эффективного внутрисосудистого объема всегда приоритетнее регуляции осмоляльности.

110.3. НАТРИЙ

Метаболизм натрия

Содержание в организме и физиологическая функция. Натрий — основной катион внеклеточной жидкости (см. рис. 110.3), и именно он опре-

деляет осмоляльность плазмы, способствуя поддержанию внутрисосудистого объема. В клетках присутствует менее 3% общего натрия организма. Более 40% его содержится в костях, а остальное количество — в интерстициальном и внутрисосудистом пространствах. Низкая внутриклеточная концентрация натрия (около 10 мэкв/л) обеспечивается работой Na^+, K^+ -АТФазы, которая обменивает внутриклеточный натрий на внеклеточный калий. Химический градиент, создаваемый высокой внеклеточной и низкой внутриклеточной концентрацией натрия, служит источником энергии для проникновения различных веществ в клетки.

Потребление. Количество потребляемого натрия зависит от диеты, и у старших детей определяется культурой питания. Некоторые заболевания у детей, сопровождающиеся потерей соли, обуславливают пристрастие к ней. В США дети потребляют большое количество натрия, так как едят много бесполезных продуктов в предприятиях быстрого питания. Уровень натрия в грудном молоке — около 7 мэкв/л, а в смесях для детского питания (при содержании в них 20 калорий на 30 г) — 7–13 мэкв/л.

Всасывание натрия в ЖКТ регулируется слабо. Минералокортикоиды усиливают его всасывание, но это не имеет большого клинического значения. В присутствии глюкозы всасывание натрия также усиливается из-за существования системы котранспорта. По этой причине в растворы для пероральной регидратации включают не только натрий, но и глюкозу.

Экскреция. Натрий выводится из организма с калом и потом, но почки регулируют натриевый баланс и являются главным местом его экскреции. При нормальном стуле потери натрия с калом незначительны. Концентрация натрия в потовой жидкости составляет 5–40 мэкв/л. При муковисцидозе, дефиците альдостерона или псевдогипоальдостеронизме потери натрия с потом увеличиваются, что может быть основной или сопутствующей причиной гипонатриемии.

Концентрация натрия в плазме зависит не столько от регуляции самого натриевого баланса, сколько от регуляции водного баланса. Увеличение концентрации натрия и возрастание в силу этого осмоляльности плазмы вызывают жажду и стимулируют секрецию АДГ, что приводит к задержке воды в почках. Оба эти механизма увеличивают содержание воды в организме, нормализуя концентрацию на-

трия. При гипонатриемии снижение осмоляльности плазмы тормозит секрецию АДГ и потеря воды через почки приводит к повышению концентрации натрия. Хотя водный баланс и зависит от осмоляльности плазмы, главный стимулятор жажды, секреции АДГ и задержки воды в почках — снижение внутрисосудистого объема. Действительно, снижение объема стимулирует секрецию АДГ даже на фоне гипонатриемии. Принцип приоритетности регуляции объема помогает понять механизмы многих случаев гипонатриемии.

Почечная экскреция натрия зависит от эффективного объема плазмы, а не от ее осмоляльности. На изменение эффективного объема плазмы реагируют многие регуляторные системы, в том числе ренин-ангиотензиновая и внутрипочечные. Действие этих систем при гипо- или гипернатриемии направлено на изменение количества натрия в моче, а не его концентрации в крови.

Гипернатриемия

О гипернатриемии говорят в тех случаях, когда концентрация натрия в сыворотке крови превышает 145 мэкв/л; иногда ее определяют как концентрацию выше 150 мэкв/л. Легкая гипернатриемия очень часто наблюдается в педиатрии, особенно при гастроэнтерите у грудных детей. У госпитализированных больных гипернатриемия обычно имеет ятрогенное происхождение и связана с ограничением воды или введением чрезмерных количеств натрия. Умеренная или тяжелая гипернатриемия значительно усугубляет исходную патологию и сопряжена с риском поражения головного мозга; не меньшими осложнениями грозит и слишком быстрая коррекция гипернатриемии.

Этиология и патофизиология. В основе гипернатриемии лежат три основных механизма (бокс 110.1). Один из них — натриевая интоксикация. В больничных условиях она часто развивается при коррекции метаболического ацидоза бикарбонатом натрия. Еще одна причина — использование пищевой соды при изжоге. Гипернатриемия сопровождается тяжелым метаболическим алкалозом. При гиперальдостеронизме гипернатриемия развивается вследствие чрезмерной задержки натрия в почках.

Классические причины гипернатриемии, обусловленной дефицитом воды, — нефрогенный и центральный несахарный диабет (см. гл. 148

◆ Бокс 110.1. Причины гипернатриемии

Избыток натрия

Неправильно приготовленные детские питательные смеси

Избыток бикарбоната натрия

Прием морской воды и поваренной соли

Намеренное отравление солью (плохое обращение с детьми или ссылки на синдром Мюнхгаузена)

Внутривенное введение гипертонического солевого раствора

Гиперальдостеронизм

Дефицит воды

Нефрогенный песахарный диабет

- приобретенный

- X-сцепленный (MIM[®] 304800)

- аутосомно-рецессивный (MIM 222000)

Центральный несахарный диабет

- приобретенный

- аутосомно-доминантный (MIM 125700)

Повышенные неощутимые потери

- недоношенность

- выхаживание под обогревателем

- светолечение

Недостаточное потребление

- неправильное вскармливание грудью

- отсутствие внимания к детям или плохое обращение с ними

- адипсия (отсутствие жажды)

Дефицит воды и натрия

Потери через ЖКТ

- понос

- рвота или отсасывание содержимого желудка через носовую зонд

- осмотические слабительные (например, лактулоза)

Потери через кожу

- ожоги

- усиленная потливость

Потери через почки

- осмотические диуретики (например, маннитол)

- сахарный диабет

- хроническая патология почек (дисплазия или обструкция мочевых путей)

- полиурическая стадия острого канальцевого некроза

- постобструктивная полиурия

* MIM — номер наследственных заболеваний человека в компьютерной базе данных (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

и 661). При несахарном диабете она развивается только в условиях ограниченного поступления воды в организм (например, при неврологическом расстройстве, рвоте или анорексии). Грудные дети

не могут самостоятельно контролировать потребление воды и поэтому относятся к группе высокого риска. При центральном несахарном диабете и наследственных формах ННД с разведенной мочой теряются очень большие количества воды. В тех же случаях, когда ННД обусловлен постобструктивной полиурией, дисплазией почек или серповидно-клеточной анемией, потеря воды не столь велика и осмоляльность мочи часто остается равной осмоляльности плазмы. Другие причины дефицита воды также являются следствием дисбаланса между ее потерями и потреблением. У новорожденных, особенно недоношенных, неощутимые потери воды значительны. Они еще больше возрастают при выхаживании младенцев под обогревателем или при их светолечении по поводу желтухи. При рождении почечные механизмы задержки воды еще не полностью сформированы, что служит причиной ее дополнительных потерь. Неэффективное кормление грудью, нередкое при рождении первого ребенка, может привести к тяжелому гипернатриемическому обезвоживанию. Адипсия (отсутствие жажды) обычно бывает следствием повреждения гипоталамуса (травма, опухоль, гидроцефалия или гистиоцитоз). Первичная адипсия встречается редко.

Гипернатриемия возможна и при общем дефиците натрия, когда дефицит воды выражен в большей степени, например, если больной не в состоянии потреблять нужное количество воды. Одновременный дефицит натрия и воды развивается при поносе. Поскольку стул при поносе гипотоничен (концентрация натрия в нем обычно не превышает 35–65 мэкв/л), организм теряет больше воды, чем натрия. У большинства детей гастроэнтерит не приводит к гипернатриемии. Вода, соки и питательные смеси более гипотоничны, чем стул, что не только компенсирует потери воды, но и грозит гипонатриемией. Гипернатриемия при поносе наиболее вероятна в случаях рвоты, недоступности воды или анорексии.

Осмотически активные вещества, включая маннитол и глюкозу, увеличивают почечную потерю воды и натрия. Поскольку при осмотическом диурезе моча гипотонична (концентрация натрия в ней около 50 мэкв/л), водные потери опять-таки превышают потерю натрия, в условиях недостаточного потребления воды может развиваться гипернатриемия. Некоторые хронические заболевания почек (дисплазия и постобструктивная полиурия)

сопровождаются дисфункцией канальцев, что приводит к чрезмерной потере воды и натрия. У многих детей с такими заболеваниями потери воды превышают потерю натрия и возникает риск гипернатриемического обезвоживания (особенно при поносе). Аналогичные механизмы лежат в основе гипернатриемии в полиурической стадии острого канальцевого некроза и при постобструктивной полиурии. У этих больных может возникать осмотический диурез из-за потери мочевины с мочой и нарушения функции почечных канальцев.

Клинические проявления. Гипернатриемия обычно проявляется типичными признаками обезвоживания (см. гл. 112). Внутрисосудистый объем при гипернатриемическом обезвоживании некоторое время может оставаться нормальным, так как вода переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное. В результате АД и диурез сохраняются, симптомы на первых стадиях слабо выражены, но постепенно нарастают, и к моменту обращения к врачу степень общего обезвоживания ребенка может быть высокой, особенно у детей, вскармливаемых грудью. Кожа живота у обезвоженного ребенка с гипернатриемией легко собирается в складки и имеет тестообразную консистенцию.

При гипернатриемии, даже без обезвоживания, возникают нарушения ЦНС, которые обычно соответствуют степени и скорости повышения уровня натрия. Больные становятся раздражительными, беспокойными, слабыми и сонливыми. В некоторых случаях звонкий плач ребенка прерывается глубокими одиночными вздохами. Больные испытывают сильную жажду, даже несмотря на тошноту. Гипернатриемия может быть причиной лихорадки, хотя последняя часто связана с исходным заболеванием. Иногда развивается гипергликемия и легкая гипокальциемия, механизм которой неизвестен. Если не считать последствий обезвоживания, какие-либо прямые влияния гипернатриемии на органы и ткани, за исключением головного мозга, отсутствуют.

Самое тяжелое последствие гипернатриемии — кровоизлияние в мозг. При возрастании осмоляльности внеклеточной жидкости вода покидает клетки мозга и его объем уменьшается. Отхождение мозговой ткани от костей черепа и мозговых оболочек может привести к разрыву мозговых вен и пережатию кровеносных сосудов. У больных возникают субарахноидальные, субдуральные и паренхиматозные кровоизлияния, которые могут стать

причиной судорог и комы, хотя судороги чаще отмечаются в процессе лечения. У грудных детей с выраженной гипернатриемией нередко повышается содержание белка в спинно-мозговой жидкости (СМЖ), вероятно, из-за попадания в нее крови. Новорожденные, особенно недоношенные, отличаются высокой предрасположенностью к гипернатриемии вследствие избыточного потребления натрия. У них существует связь между скоростью введения или степенью гиперосмоляльности вводимых растворов бикарбоната натрия и возникновением внутрижелудочковых кровоизлияний. Хотя центральный понгинный миелолиз классическое следствие слишком быстрой коррекции гипонатриемии, но и он, и миелолиз других отделов мозга встречаются и у детей с гипернатриемией. Осложнения тяжелого гипернатриемического обезвоживания включают также инсульт, тромбоз пещеристого синуса, периферический тромбоз и тромбоз почечных вен. Это связано не только с обезвоживанием, но, вероятно, и с повышением свертываемости крови при гипернатриемии.

Диагностика. Причина гипернатриемии обычно становится ясной из анамнеза. Из-за одних только водных потерь она развивается лишь в случаях недоступности воды или неспособности ее пить. В отсутствие признаков обезвоживания важно выяснить, сколько натрия потребляет больной. Само по себе чрезмерное потребление натрия не вызывает обезвоживания. Тяжелая натриевая интоксикация сопровождается признаками гиперволемии, например отеком легких. При гиперальдостеронизме гипернатриемия обычно достигает лишь легкой или умеренной степени и ей сопутствуют артериальная гипертония, гипокалиемия и метаболический ацидоз.

При изолированных потерях воды признаки уменьшения объема вначале не слишком выражены, так как теряется в основном внутриклеточная вода. Появление признаков обезвоживания указывает на тяжелую гипернатриемию. При чрезмерной почечной потере воды у детей с центральным или нефрогенным несахарным диабетом моча оказывается разведенной, а ее объем не уменьшается. Обратная ситуация — выделение малого количества максимально концентрированной мочи — наблюдается при увеличении внепочечной потери воды или недостаточном ее потреблении. В таких случаях осмоляльность мочи превышает 1000 мосм/кг. При подозрении на несахарный диабет следует опреде-

лять уровень АДГ и проводить пробы с лишением жидкости и десмопрессина ацетатом (синтетическим аналогом АДГ), что позволяет отличить ННД от центрального (см. гл. 148 и т. 5, гл. 661). Проба с лишением жидкости необходима в случаях гипернатриемии на фоне снижения осмоляльности мочи. У детей с центральным несахарным диабетом после введения десмопрессина ацетата осмоляльность мочи становится выше осмоляльности плазмы, хотя и не сразу достигает максимума, поскольку в этих случаях из-за хронической недостаточности АДГ снижена осмоляльность мозгового вещества почек. У детей десмопрессина ацетат увеличивает концентрацию мочи только при центральном несахарном диабете, но не при ННД.

Почечную и внепочечную потерю воды при сочетании ее дефицита с дефицитом натрия дифференцируют по результатам анализа мочи. При внепочечной потере почки реагируют на снижение внутрисосудистого объема уменьшением количества мочи, повышением ее осмоляльности и задержкой натрия (его концентрация в моче падает ниже 20 мэкв/л). При потере же воды через почки количество мочи снижается в меньшей степени, ее осмоляльность не достигает максимума, а концентрация натрия в ней бывает повышенной.

Лечение. При гипернатриемии в головном мозге накапливаются органические растворимые вещества (осмолиты), ранее называвшиеся идиогенными осмолями, повышающие его осмоляльность и препятствующие его обезвоживанию. Этот механизм срабатывает не сразу и реализуется в наибольшей степени при постепенном развитии гипернатриемии. При быстрой коррекции уровня натрия в крови вода из нее поступает в клетки мозга, уравнивая осмоляльность двух водных пространств (рис. 110.4). В результате, как и при острой гипонатриемии, возникает отек мозга, который у грудных детей обычно проявляется судорогами.

Быстрая коррекция концентрации натрия опасна и ее не следует допускать. Надо стремиться к тому, чтобы концентрации натрия каждые сутки уменьшались не более чем на 12 мэкв/л со скоростью не выше 0,5 мэкв/л/ч. При коррекции умеренной или тяжелой гипернатриемии очень важно часто определять концентрацию натрия в сыворотке крови, не допуская слишком медленного или слишком быстрого введения жидкости. Если из-за слишком быстрой коррекции у ребенка



Рис. 110.4. Механизм отека мозга при коррекции гипернатриемии. При быстром снижении концентрации натрия в сыворотке крови вода переходит в клетки мозга, приводя к его отеку. Возникающий в таких случаях осмотический градиент определяется идиогенными осмолями

возникают судороги вследствие отека мозга, то введение гипотонического раствора следует прекратить и начать инфузию 3% солевого раствора, что приведет к быстрому увеличению концентрации натрия в крови и позволит устранить отек мозга. Аналогичный подход используется и при исходной гипонатриемии.

У детей с гипернатриемическим обезвоживанием, как и во всех других случаях обезвоживания, главной целью является восстановление внутрисосудистого объема с помощью изотонических растворов (см. гл. 111). Лучше использовать физиологический раствор, а не раствор Рингера с лактатом, поскольку в нем концентрация натрия ниже и уровень натрия в крови может снижаться слишком быстро, особенно при частых струйных введениях.

Скорость снижения концентрации натрия в крови зависит от его концентрации во вводимом растворе, скорости его введения и продолжающихся потерь воды. Для расчета водного дефицита часто рекомендуют следующую формулу:

$$\text{Дефицит воды} = \text{масса тела} \times 0,6 (1 - 145 / \text{фактическое содержание натрия}).$$

Это эквивалентно потере 3–4 мл воды/кг для каждого 1 мэкв, на который фактический уровень натрия превышает 145 мэкв/л. Целесообразность использования этой формулы в клинической прак-

тике не доказана. В большинстве случаев гипернатриемического обезвоживания достаточно вводить жидкость с концентрацией натрия в 4 или 2 раза ниже, чем в физиологическом растворе, при скорости введения лишь на 20–50% превышающей поддерживающую. Организм при этом не получает избыточного количества свободной воды, что позволяет избежать слишком быстрого падения концентрации натрия в крови. Иногда приходится возмещать чрезмерную потерю и воды, и натрия. При появлении признаков уменьшения объема больному следует вводить дополнительные порции изотонического раствора натрия хлорида. Во избежание слишком быстрой коррекции гипернатриемии необходимо следить за скоростью снижения уровня натрия в крови и, исходя из этого, менять скорость введения растворов и концентрацию в них натрия.

Корректировать острую тяжелую гипернатриемию (причиной которой обычно бывает натриевая интоксикация) можно более быстро, так как идиогенные осмоли в головном мозге еще не успевают накопиться. Опасность чересчур быстрой коррекции в данном случае не превышает угрозы самой гипернатриемии. Иногда введению нужного количества воды для быстрой коррекции тяжелой гипернатриемии препятствует нарастание гиперволемии. В такой ситуации избыток натрия можно устранить путем перитонеального диализа. Раствор для диализа должен содержать высокую концентрацию глюкозы и низкую концентрацию натрия. В менее тяжелых случаях используют петлевые диуретики, снижающие риск гиперволемии. При перегрузке натрием вводят внутривенно жидкость, не содержащую натрия (например, 5% раствор глюкозы).

При гипергликемии, развивающейся вследствие гипернатриемии, инсулин обычно не применяют, так как резкое снижение концентрации глюкозы сопровождается снижением осмоляльности плазмы, что может вызвать отек мозга. Вместо этого просто уменьшают концентрацию глюкозы во вводимых внутривенно растворах (например, 5% раствор глюкозы заменяют 2,5%). При необходимости компенсируют вторичную гипокальциемию.

Следует стремиться к устранению основной причины гипернатриемии. Детям с центральным несахарным диабетом назначают десмопрессина ацетат. Поскольку при этом экскреция воды почками уменьшается, то во избежание слишком быстрого снижения концентрации натрия в крови или

развития гипонатриемии необходимо ограничить прием жидкости. При ННД некоторого уменьшения водной потери можно добиться путем длительного ограничения потребления натрия и с помощью медикаментозной терапии (см. т. 5, гл. 661). При кормлении ребенка через зонд иногда приходится увеличивать вводимое количество воды, чтобы компенсировать ее высокую потерю. В дополнительном количестве воды и электролитов возникает потребность и при поносе (см. гл. 111). Если гипернатриемия обусловлена чрезмерным потреблением натрия, его содержание в диете должно быть снижено.

Гипонатриемия

Гипонатриемия, т. е. уровень натрия в крови ниже 135 мэкв/л, очень часто встречается у госпитализированных больных. Концентрация натрия

в сыворотке крови зависит от общего содержания в организме не только этого электролита, но и воды. Гипонатриемия развивается при высоком отношении воды к натрию. Это может иметь место при низком, нормальном или даже повышенном общем содержании натрия в плазме. Точно так же низким, нормальным или высоким может быть и ОСВ.

Этиология и патофизиология. Причины гипонатриемии перечислены в боксе 110.2. При очень высокой концентрации белка или липидов в плазме можно получить ложнозаниженные результаты определения уровня натрия, так называемая псевдогипонатриемия. Этого можно избежать путем прямого определения концентрации натрия с помощью ион-селективного электрода, которое все чаще используется в клинических лабораториях. При истинной гипонатриемии измеряемая осмоляльность плазмы снижена, тогда как при псевдогипонатриемии она остается нормальной. Манни-

◆ Бокс 110.2. Причины гипонатриемии

Псевдогипонатриемия

Гиперосмоляльность

- Гипергликемия
- Маннитол

Гиповолемическая гипонатриемия

Внепочечные потери

- через ЖКТ (рвота, понос)
- через кожу (пот или ожоги)
- в третье (интерстициальное) пространство

Почечные потери

- тиазидные или петлевые диуретики
- осмотический диурез
- постобструктивная полиурия
- полиурическая стадия острого канальцевого некроза
- ювенильный нефронофтиз (MIM 256100/602088/266900/60487)
- аутосомно-рецессивный поликистоз почек (MIM 604278)
- тубулоинтерстициальный нефрит
- обструкция мочевых путей
- мозговой сольтеряющий синдром
- проксимальноканальцевый ацидоз (тип II) (MIM 604278*)
- отсутствие эффекта альдостерона (высокий уровень калия в сыворотке крови)
- отсутствие альдостерона (например, недостаточность 21-гидроксилазы (MIM 201910))
- псевдогипоальдостеронизм типа I (MIM 264350 и 177735)
- обструкция и/или инфекция мочевых путей

Изоволемическая гипонатриемия

Синдром гиперсекреции АДГ

- Десмопрессина ацетат
- Недостаточность глюкокортикоидов
- Гипотиреоз

Водная интоксикация

- ятрогенная (например, внутривенное введение избытка гипотонических жидкостей)
- занятия плаванием
- очистительные клизмы с водой
- плохой уход за детьми
- психогенная полидипсия
- разведение детских питательных смесей
- пристрастие к пиву

Гиперводемическая гипонатриемия

Застойная сердечная недостаточность

- Цирроз печени
- Нефротический синдром
- Почечная недостаточность
- Повышенная проницаемость капилляров при сепсисе
- Гипоальбуминемия при желудочно-кишечных расстройствах

* Проксимальноканальцевый ацидоз в большинстве случаев развивается не вследствие этого генетического заболевания, а является частью синдрома Фанкони, имеющего множество причин (см. т. 5, гл. 660).

тол или глюкоза могут повышать осмоляльность плазмы и в то же время снижать концентрацию в ней натрия из-за перемещения воды по осмотическому градиенту из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Поскольку симптомы гипонатриемии обусловлены низкой осмоляльностью плазмы, они в таких случаях отсутствуют. При устранении причины повышения осмоляльности плазмы (например, гипергликемии при сахарном диабете) вода поступает обратно в клетки и концентрация натрия увеличивается до своего истинного уровня.

Гипонатриемию классифицируют с учетом объема циркулирующей крови (ОЦК). Гипонатриемия на фоне гиповолемии обусловлена потерей натрия. Водный баланс может быть как положительным, так и отрицательным, но потеря натрия всегда превышает потерю воды. При гипонатриемии обычно имеет место сочетание потери натрия с задержкой воды, направленной на компенсацию гиповолемии. Пациент теряет очень много жидкости, а она содержит натрий. Однако концентрация натрия в теряемой жидкости (моче), как правило, ниже, чем в плазме, и если бы больной терял только жидкость, то должна была бы развиться гипернатриемия. Например, при вирусном поносе концентрация натрия в стуле в среднем составляет 50 мэкв/л. Гипернатриемия в этом случае не развивается, поскольку больной пьет жидкость с низким содержанием натрия (детские питательные смеси или воду). Детская смесь содержит лишь около 10 мэкв/л натрия, и замещение ею теряемой с поносом жидкости (с концентрацией натрия 50 мэкв/л) приводит к снижению концентрации натрия в плазме. Снижение внутрисосудистого объема ограничивает почечную потерю воды — обычный механизм противодействия гипернатриемии. Гиповолемия стимулирует секрецию АДГ, что приводит к задержке воды в собирательных трубочках. Кроме того, при гиповолемии снижается СКФ и возрастает реабсорбция воды в проксимальных канальцах, в результате чего в собирательные трубочки поступает меньшее ее количество.

Понос при гастроэнтерите — самая частая причина гиповолемической гипонатриемии у детей. Рвота также может вызвать гипонатриемию, если больной получает при этом гипотоническую жидкость внутривенно или внутрь. Однако в большинстве случаев при рвоте концентрация натрия в крови либо остается нормальной, либо увеличивается

(гипернатриемия). При ожогах возможна массивная потеря изотонической жидкости с развитием гиповолемии, и если больной получает гипотонические растворы, то развивается гипонатриемия. Потеря натрия с потом особенно велика у детей с муковисцидозом, гипо- или псевдогипоальдостеронизмом, но может быть просто следствием жаркого климата. Выход изотонической жидкости в третье пространство может сопровождаться значительной гиповолемией, что приводит к увеличению секреции АДГ и задержке воды, а если больной при этом получает еще гипотоническую жидкость, то развивается гипонатриемия. При гиповолемии вследствие внепочечной потери натрия его содержание в моче становится низким (менее 10 мэкв/л), что отражает реакцию почек на уменьшение внутрисосудистого объема. Единственное исключение составляют заболевания, сопровождающиеся и внепочечной, и почечной потерей натрия — надпочечниковая недостаточность и псевдогипоальдостеронизм.

Потеря натрия через почки происходит в разных ситуациях. При некоторых состояниях концентрация натрия в моче может превышать 140 мэкв/л, что ведет к гипонатриемии даже в отсутствие приема жидкости. Чаще же концентрация натрия в моче меньше, чем в крови, и развитие гипонатриемии возможно лишь при потреблении гипотонической жидкости. При заболеваниях, сопровождающихся потерей натрия через почки, его концентрация в моче, несмотря на гиповолемию, превышает 20 мэкв/л. В случае прекращения потери натрия, например после отмены диуретиков, это может быть и не так. Поскольку петлевые диуретики препятствуют формированию максимально гипертонической среды в мозговом веществе почек, в таких условиях не бывает ни максимального разведения, ни концентрации мочи. Невозможность максимальной задержки воды обеспечивает некоторую защиту от тяжелой гипонатриемии. У больных, получающих тиазидные диуретики, способность к концентрированию мочи сохраняется, и поэтому у них высок риск тяжелой гипонатриемии. Осмотические диуретики (такие, как глюкоза при диабетическом кетоацидозе) вызывают потерю и воды, и натрия. При почечной недостаточности накапливается мочевины, которая после ликвидации обструкции мочевых путей и в полиурической стадии острого канальцевого некроза действует как осмотический диуретик. Транзиторное повреждение почечных

канальцев в таких условиях еще больше снижает возможность реабсорбции натрия. Его концентрация в крови при этом зависит от уровня натрия в жидкостях, используемых для возмещения потерь. Когда такие жидкости гипотоничны по отношению к моче, развивается гипонатриемия.

Потеря соли с мочой наблюдается при таких наследственных заболеваниях, как ювенильный нефронофтиз и аутосомно-доминантный поликистоз почек. Обструкция мочевых путей, которая обычно происходит из-за наличия клапанов в задней части мочеиспускательного канала, сопровождается потерей соли. Но у таких больных может иметь место и гипернатриемия, поскольку они теряют много жидкости, а способность концентрировать мочу нарушена. При приобретенном тубулоинтерстициальном нефрите (обычно имеющем медикаментозное или инфекционное происхождение) потеря соли сопровождается и другими признаками нарушения функции почечных канальцев. При повреждениях ЦНС может развиваться мозговой сольтеряющий синдром, обусловленный, по-видимому, секретией натрийуретического пептида, снижающего задержку натрия в почках (см. п. 149.2). При почечно-канальцевом ацидозе типа II, обычно сопровождающем синдром Фанкони, возрастает выведение с мочой и натрия, и бикарбоната. У больных с синдромом Фанкони отмечается также глюкозурия, аминокацидурия и (из-за потерь фосфата с мочой) гипофосфатемия.

Для задержки натрия в почках и выведения калия и кислоты необходим альдостерон. При врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы отсутствие альдостерона вызывает гипонатриемию, гиперкалиемию и метаболический ацидоз. При псевдогипоальдостеронизме уровень альдостерона повышен, но из-за дефекта натриевых каналов или отсутствия рецепторов альдостерона почки не реагируют на этот гормон. Отсутствие реакции почечных канальцев на альдостерон наблюдается и у детей с обструкцией мочевых путей, особенно при острых инфекциях мочевого тракта.

При гиперволемической гипонатриемии общее содержание воды и натрия увеличено, но воды — в большей степени. Механизмы развития гиперволемической и гиповодемической гипонатриемии сходны. В большинстве случаев гиперволемической гипонатриемии эффективный объем крови снижается либо из-за перехода жидкости в треть

пространство, либо из-за плохой работы сердца. В ответ на это снижение включаются регуляторные механизмы, направленные на задержку воды и натрия. Задержку воды обеспечивает АДГ, а задержку натрия — альдостерон и внутрисосудистые механизмы. Концентрация натрия у больных снижается потому, что потребление воды превышает потребление натрия, а АДГ препятствует выведению воды.

При таких нарушениях концентрация натрия в моче мала (менее 10 мэкв/л) и возникает избыток и воды, и натрия. Единственное исключение составляет гипонатриемия при почечной недостаточности. В этих случаях увеличение внутрисосудистого объема подавляет секрецию АДГ, но количество мочи все равно слишком мало. Вода снижает концентрацию натрия в крови. Из-за нарушения функции почек концентрация натрия в моче может увеличиваться, но объем мочи при этом настолько мал, что если не ограничить потребление натрия, может развиваться гипернатриемия. При остром гломерулонефрите в силу сохранения функции канальцев концентрация натрия в моче обычно снижена, тогда как при остром канальцевом некрозе она повышена.

Гипонатриемия в отсутствие гипер- или гиповолемии называется изоводемической. В таких случаях обычно имеют место избыток ОСВ и некоторое снижение общего содержания натрия в организме. У некоторых больных при этом увеличивается масса тела, что создает впечатление гиперволемии. Однако клинические проявления перегрузки объемом в этих случаях отсутствуют или выражены слабо.

При синдроме гиперсекреции АДГ ни снижение осмоляльности плазмы, ни увеличение внутрисосудистого объема не подавляет секрецию этого гормона (см. п. 149.1). В результате организм ребенка теряет способность выводить воду. Это приводит к снижению концентрации натрия в крови, т. е. к гипонатриемии. Из-за задержки воды несколько увеличивается объем плазмы. Включение механизмов, направленных на удержание внутрисосудистого объема в нормальном пределе, приводит к усилению экскреции натрия, в силу чего его общее содержание в организме несколько снижается. Синдром гиперсекреции АДГ чаще всего развивается при патологии ЦНС, но встречается также при заболеваниях легких и опухолях. Кроме того, его могут вызывать различные медикаментозные сред-

ства. Диагностика этого синдрома требует исключения других причин гипонатриемии (бокс 110.3). Поскольку синдром гиперсекреции АДГ характеризуется увеличением внутрисосудистого объема, в пользу данного диагноза свидетельствует снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке и азота мочевины в крови.

◆ **Бокс 110.3.** Критерии диагностики синдрома гиперсекреции АДГ

Отсутствие:

- почечной и печеночной недостаточности или гипотиреоза;
- застойной сердечной недостаточности, нефротического синдрома или цирроза печени;
- приема диуретиков;
- обезвоживания;
- осмоляльности мочи более 100 мосм/кг (обычно более высокой, чем осмоляльность плазмы);
- осмоляльности сыворотки крови < 280 мосм/кг и концентрации натрия в сыворотке крови менее 135 мэкв/л;
- концентрации натрия в моче более 25 мэкв/л.

У госпитализированных детей часто развивается гипонатриемия либо из-за повышения секреции АДГ вследствие стресса, либо из-за внутривенного введения гипотонических жидкостей. При недостаточном ограничении жидкости причиной гипонатриемии может стать применение синтетического аналога АДГ — десмопрессина ацетата. У детей этот препарат используется главным образом при центральном несахарном диабете или ночном недержании мочи.

К гипонатриемии может привести и избыточное потребление воды. В этих случаях концентрация натрия снижается вследствие разведения сыворотки крови. В результате подавляется секреция АДГ и резко увеличивается водный диурез, но гипонатриемия развивается, только если потребление воды превышает способность почек выводить ее. Такая ситуация более вероятна у детей грудного возраста, поскольку низкая СКФ у них ограничивает возможность выведения воды почками. В некоторых случаях острая гипонатриемия возникает вследствие водной интоксикации (прием очень большого количества воды). Это наблюдается у детей, занимающихся плаванием, при внутривенном введении чересчур гипотоничных жидкостей, применении водных клизм или когда ребенка насильно заставляют пить воду. Хрониче-

ческая гипонатриемия встречается у детей, которые получают воду при ограниченном содержании натрия и белка в диете. Минимальная осмоляльность мочи составляет примерно 50 мосм/кг; поэтому почки не могут выводить мочу с меньшим содержанием растворенных веществ. Поскольку в моче растворены в основном натрий и мочевины (продукт распада белка), малое потребление натрия и белка препятствует выведению достаточного количества воды. Это бывает при кормлении детей разведенными питательными смесями или при другой неправильной диете. Пиво содержит мало натрия и белка, и пристрастие к нему может вызвать гипонатриемия из-за невозможности справиться с большой водной нагрузкой.

Патогенез гипонатриемии при недостаточности глюкокортикоидов или гипотиреозе не совсем понятен. В этих случаях происходит несоответствующая задержка воды в почках, но точные механизмы еще предстоит выяснить.

Клинические проявления. При гипонатриемии осмоляльность внеклеточного пространства снижается и вода по осмотическому градиенту перемещается в клетки, вызывая их набухание. Для головного мозга это может иметь катастрофические последствия, поскольку в отличие от других тканей мозг заключен в твердую капсулу — череп. По мере набухания клеток мозга возрастает внутричерепное давление. Острая тяжелая гипонатриемия может привести к сдавлению ствола головного мозга и остановке дыхания; в таких случаях нередко возникает необходимость ИВЛ. Большинство симптомов гипонатриемии (анорексия, тошнота, рвота, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, головная боль, судороги, кома и снижение рефлексов) обусловлены именно отеком мозга. Иногда снижается температура тела, возникает дыхание Чейна–Стокса, наблюдаются подергивания и слабость мышц.

Однако при постепенном развитии гипонатриемии отек мозга возникает не всегда, так как мозг успевает адаптироваться к падению осмоляльности внеклеточной жидкости путем снижения своей собственной осмоляльности. Вначале это происходит в основном за счет потери клетками мозга натрия, калия и хлорида. Затем клетки начинают терять аминокислоты. Таким образом, выраженность симптомов гипонатриемии зависит не только от степени снижения уровня натрия в крови, но и от скорости такого снижения. При хронической

гипонатриемии симптомы могут вообще отсутствовать, даже при концентрации натрия в крови 110 мэкв/л, тогда как при остром падении уровня натрия судороги возникают уже при его концентрации 140–125 мэкв/л.

При гипонатриемическом обезвоживании симптомы гиповолемии выражены резче, чем при такой же потере воды на фоне нормальной или повышенной концентрации натрия. По мере развития гипонатриемии вода перемещается в клетки. Это уменьшает ее содержание во внеклеточной жидкости и приводит к снижению объема плазмы.

Диагностика. Вероятная причина гипонатриемии обычно выясняется из анамнеза. В большинстве случаев гипонатриемия развивается на фоне гиповолемии. У детей очень частыми ее причинами служит понос или применение диуретиков. При первичной патологии почек либо отсутствии эффектов альдостерона обычно имеется полиурия (часто недержание мочи) и/или повышенная потребность в соли. Иногда отмечаются признаки и симптомы гипотиреоза либо надпочечниковой недостаточности (см. гл. 155 и 165). Травмы мозга в анамнезе указывают на возможность синдрома гиперсекреции АДГ или мозгового сольтеряющего синдрома. Гипонатриемия может быть следствием острых или хронических заболеваний печени, нефротического синдрома, почечной или застойной сердечной недостаточности. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на характер питания ребенка, особенно на потребление воды, натрия и белка.

Диагностику обычно начинают с определения осмоляльности плазмы. Хотя у некоторых больных с низкой концентрацией натрия в крови осмоляльность может оставаться нормальной, клинические проявления гипонатриемии, как правило, связаны с низкой осмоляльностью, обуславливающей перемещение воды в клетки.

Осмоляльность плазмы при гипонатриемии изменяется не всегда. При псевдогипонатриемии осмоляльность остается в норме. Повышенная концентрация в сыворотке крови глюкозы или других эффективных осмолей (например, маннитола) также увеличивает осмоляльность плазмы. Низкая ее осмоляльность обычно указывает на истинную гипонатриемию. В этих случаях существует опасность возникновения неврологических симптомов и требуется дальнейшее обследование больных для выяснения причины гипонатриемии.

Истинная гипонатриемия иногда наблюдается на фоне нормальной или повышенной осмоляльности плазмы. Неэффективные осмолы (чаще всего мочевины) повышают осмоляльность плазмы, но поскольку они в той же концентрации содержатся во внутриклеточном пространстве, жидкость из клеток не выходит и концентрация натрия в крови не меняется. Удаление неэффективных осмолей также не влияет на концентрацию натрия в сыворотке крови. Важно подчеркнуть, что неэффективные осмолы при гипонатриемии не препятствуют отеку мозга. Поэтому при уремии симптомы гипонатриемии могут наблюдаться даже при нормальной или повышенной осмоляльности плазмы.

Значение определения осмоляльности плазмы для диагностики гипонатриемии остается спорным. Методы, применяемые в большинстве клинических лабораторий, исключают возможность регистрации псевдогипонатриемии. Гиперлипотеидемию обычно легко определить. Повышенная концентрация белка в сыворотке крови у детей практически не встречается и характерна, главным образом, для заболеваний зрелого возраста (например, множественной миеломы). Увеличение концентрации эффективных осмолей легко заподозрить на основании результатов определения уровня глюкозы в крови или факта внутривенного введения маннитола. Наконец, присутствие неэффективных осмолей (мочевины или этанола) опровергает обычное представление о том, что истинная гипонатриемия существует только при низкой осмоляльности плазмы.

Определив истинную гипонатриемию, необходимо клинически оценить объемный статус больного. Гипонатриемия может иметь место на фоне гипо-, гипер- или изоволемии. О снижении ОЦК свидетельствуют признаки обезвоживания (см. гл. 112). При гиперволемии можно обнаружить асцит, отек легких, выпот в плевре или артериальную гипертензию.

Гиповолемическая гипонатриемия может иметь как почечное, так и внепочечное происхождение. При внепочечных потерях нормально функционирующие почки задерживают натрий (обычная гомеостатическая реакция на гиповолемию). Поэтому концентрация натрия в моче снижается и в типичных случаях составляет менее 10 мэкв/л (у новорожденных почки хуже задерживают натрий). Напротив, когда причина потерь натрия в почках, его концентрация в моче превышает 20 мэкв/л. По-

этому по концентрации натрия в моче можно дифференцировать почечные и внепочечные причины гиповолемической гипонатриемии у детей. Сложнее это сделать при приеме диуретиков, поскольку они повышают уровень натрия в моче, но после их отмены экскреция натрия снижается. Однако трудности возникают лишь при тайном использовании диуретиков. При метаболическом ацидозе вместо концентрации натрия следует определять уровень хлорида в моче (см. п. 110.8).

Та или иная внепочечная причина гиповолемической гипонатриемии обычно выясняется из анамнеза. Выяснить же причину, связанную с дисфункцией почек, труднее, но в этом может помочь определение уровня калия в крови. Так, высокая концентрация калия указывает на отсутствие или неэффективность альдостерона.

При гиперволемиической гипонатриемии следует ориентироваться на концентрацию натрия в моче. За исключением случаев почечной недостаточности, она обычно ниже 10 мэкв/л. Ее повышение у ребенка с гиперволемиической гипонатриемией свидетельствует о возможном наложении острого канальцевого некроза.

Лечение. Лечение гипонатриемии проводится с учетом патогенеза вызвавшего ее заболевания. Заболевания со сходным патогенезом, как правило, лечатся одинаково. Кроме того, во всех случаях необходимо тщательное наблюдение, чтобы не допустить слишком быстрой нормализации уровня натрия в крови. Однако независимо от причины гипонатриемии при наличии тяжелых симптомов следует струйно ввести гипертонический солевой раствор, чтобы вызвать быстрое небольшое повышение концентрации натрия в сыворотке крови.

Важно избегать слишком быстрой коррекции гипонатриемии. Иначе может развиться грозный смертельным исходом *центральный pontинный миелинолиз* (ЦПМ) с такими неврологическими симптомами, как спутанность сознания, возбуждение, вялый или спастический тетрапарез. При этом в головном мозге, особенно в мосту, обычно находят характерные морфологические и рентгенологические изменения.

ЦПМ чаще развивается при лечении хронической, а не острой гипонатриемии, вероятно, потому, что в первом случае клетки головного мозга успевают приспособиться к этому состоянию. Снижение осмоляльности внутриклеточной среды (механизм адаптации к хронической гипонатриемии) увели-

чивает чувствительность мозговых клеток к обезвоживанию, развивающемуся при быстрой коррекции гипонатриемии, что и может быть причиной ЦПМ. Хотя в педиатрической практике ЦПМ встречается редко, скорость повышения концентрации натрия в крови у детей с хронической гипонатриемией не должна превышать 12 мэкв/сут. К острой гипонатриемии, которая развивается при водной интоксикации и сопровождается тяжелыми клиническими симптомами, это правило неприменимо, поскольку осмоляльность головного мозга не успевает снизиться. Поэтому при острой гипонатриемии риск отека мозга превышает относительно небольшой риск ЦПМ.

Судороги, развивающиеся при гипонатриемии, обычно плохо поддаются лечению противосудорожными средствами. У детей с гипонатриемией и тяжелыми неврологическими симптомами необходимо быстро устранить отек мозга. Лучше всего это достигается путем повышения осмоляльности внеклеточной жидкости, обеспечивающего перемещение воды по осмотическому градиенту из внутриклеточного пространства во внеклеточное.

Внутривенное введение гипертонического солевого раствора быстро повышает осмоляльность сыворотки крови и способствует уменьшению отека мозга. Краеугольный камень терапии — возмещение не только дефицита натрия, но и дефицита воды. Поэтому на первом этапе лечения обезвоженному больному вводят изотонический солевой раствор для восстановления внутрисосудистого объема. При гиповолемической гипонатриемии это необходимо, так как из-за низкой осмоляльности сыворотки крови вода перемещается в клетки, что приводит к еще большему уменьшению внутрисосудистого объема. Наконец, полное восстановление внутрисосудистого объема подавляет секрецию АДГ, обеспечивая выведение избытка воды из организма. Лечение гиповолемической гипонатриемии подробнее обсуждается в гл. 112. Во избежание чересчур быстрой коррекции гипонатриемии необходимо тщательно следить за концентрацией натрия в крови, особенно учитывая водный диурез, который может сопровождать восстановление внутрисосудистого объема.

Гиперволемиическую гипонатриемию лечить сложнее. В этих случаях в организме повышено содержание не только воды, но и натрия. Введение натрия увеличивает нагрузку объемом и отеки. Кроме того, у таких больных из-за неэффективности вну-

трисосудистого объема или почечной недостаточности вода и натрий задерживаются в организме. Главное при этом — ограничить потребление воды и натрия. Экскрецию воды и натрия стимулируют диуретики. Больным с гипоальбуминемией вследствие нефротического синдрома для улучшения ответа на диуретики предварительно можно ввести альбумин. У детей с застойной сердечной недостаточностью экскреция воды и натрия может возрастать после увеличения минутного объема сердца. Это должно привести к снижению секреции тех гормонов, которые вызывают задержку воды (АДГ) и натрия (альдостерон). При почечной недостаточности все эти меры оказываются бесполезными и помочь может только ограничение жидкости. Если общие потери воды превышают ее потребление, то концентрация натрия в крови будет возрастать. Более радикальным методом лечения гиперволемической гипонатриемии у детей с почечной недостаточностью является диализ, при котором удаляются и вода, и натрий.

При изоволемической гипонатриемии обычно имеется избыток воды и легкий дефицит натрия. Лечение должно быть направлено на устранение избытка воды. Ребенок, потребляющий большое количество воды, теряет ее с мочой, поскольку из-за снижения осмоляльности плазмы «выключается» секреция АДГ. Выведение избытка воды требует времени, и ограничение жидкости ускоряет этот процесс. Появление симптомов острой гипонатриемии при водной интоксикации может потребовать введения гипертонического солевого раствора для уменьшения отека мозга. При хронической гипонатриемии, обусловленной недостаточным потреблением растворимых веществ, ребенку следует давать питательные смеси, ограничив прием воды.

При гипонатриемии, связанной с гипотиреозом или гипокортицизмом, основное значение приобретает заместительная гормональная терапия. Лечение исходного заболевания приводит к устранению избытка воды. Синдром гиперсекреции АДГ — это состояние, при котором избыток воды в организме возникает из-за нарушения способности почек выводить ее. В такой ситуации необходимо в первую очередь ограничить потребление жидкости. Как только ее потребление окажется ниже неощутимых потерь, концентрация натрия начнет увеличиваться. Эффект ограничения жидкости проявляется не сразу, так что может возникнуть соблазн ввести больному обычный или гипертонический соле-

вой раствор. Однако при синдроме гиперсекреции АДГ это может оказаться вредным. Временно увеличивая концентрацию натрия, введение солевого раствора может повысить АД, что приведет к экскреции почти всего введенного натрия, устранив тем самым любой положительный эффект такого лечения. Кроме того, задержка воды из вводимого раствора может усугублять гипонатриемию. Само по себе введение солевого раствора чревато повышением АД и не оказывает сколько-нибудь длительного положительного эффекта.

Большую помощь при синдроме гиперсекреции АДГ и гипонатриемии оказывает введение фуросемида, который увеличивает экскрецию воды и натрия. Потеря натрия в таких условиях нежелательна, но ее можно компенсировать введением гипертонического солевого раствора. В результате потери воды и возмещения потерь натрия его концентрация в сыворотке крови увеличивается без значительного повышения АД.

Особенно сложно лечить хронический синдром гиперсекреции АДГ. Ограничение жидкости у детей нарушает их питание и поведение. Взрослых лечат демеклоциклином и литием, которые снижают эффект АДГ, но у детей эти препараты оказывают токсическое действие. Одним из вариантов терапии является хроническое применение фуросемида с добавками натрия.

110.4. КАЛИЙ

Метаболизм калия

Содержание в организме и физиологическая функция. Внутриклеточная концентрация калия (около 150 мэкв/л) гораздо выше его концентрации в плазме (см. рис. 110.3). Основное его количество содержится в мышцах, и с увеличением мышечной массы содержание калия в организме возрастает. В период полового созревания это возрастание особенно выражено у мальчиков. Главная часть внеклеточного калия содержится в костной ткани, а в плазме присутствует не более 1% его общего количества.

Поскольку основная часть калия находится в клетках, его концентрация в плазме не всегда отражает его общее содержание в организме. При многих состояниях распределение калия между внутри- и внеклеточным пространством меняет-

ся. Высокая концентрация калия в клетках поддерживается Na^+, K^+ -АТФазой, которая «выталкивает» из клеток натрий, «накачивая» туда калий. Это уравнивает нормальную утечку калия из клеток через калиевые каналы по химическому градиенту. Инсулин активирует Na^+, K^+ -АТФазу, усиливая поступление калия в клетки, а поскольку гиперкалиемия стимулирует секрецию инсулина, его эффект может играть защитную роль. Распределение калия зависит от кислотно-основного состояния, которое влияет, вероятно, и на калиевые каналы, и на активность Na^+, K^+ -АТФазы. При снижении рН калий выходит из клеток, а при увеличении — перемещается в обратном направлении. β -адреностимуляторы активируют Na^+, K^+ -АТФазу, стимулируя поглощение калия клетками. Это также может играть защитную роль, поскольку при гиперкалиемии возрастает секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников. α -адреностимуляторы и физические нагрузки вызывают перемещение калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Повышение осмоляльности плазмы (как это имеет место при введении маннитола) сопровождается выходом из клеток воды, за которой следует и калий. Повышение осмоляльности плазмы на каждые 10 мосм приводит к увеличению концентрации калия в крови примерно на 0,6 мэкв/л. Например, гиперкалиемия наблюдается при диабетическом кетоацидозе, при котором осмоляльность плазмы увеличена за счет гипергликемии. В отсутствие дефицита инсулина гипергликемия не увеличивает концентрации калия в плазме, так как выброс инсулина приводит к перемещению калия внутрь клеток.

Высокая внутриклеточная концентрация калия (основного внутриклеточного катиона) поддерживается работой Na^+, K^+ -АТФазы. Возникающий при этом химический градиент формирует потенциал покоя клеточной мембраны. От калия зависит возбудимость нервных и мышечных клеток и сократимость сердечной, скелетных и гладких мышц. Изменения поляризации клеточной мембраны при сокращении мышц или проведении импульсов по нервам зависят от уровня калия в крови. Отношение концентраций внеклеточного и внутриклеточного калия определяет порог возникновения потенциалов действия в клетках и скорость их реполяризации. Внутриклеточная концентрация калия влияет на активность клеточных ферментов и рН внутриклеточной среды. При низкой концентрации калия

в клетках рН возрастает, а при высокой — снижается. Эти изменения кислотно-основного состояния сказываются на функции клеток. Калий необходим и для поддержания объема клеток, поскольку он во многом определяет осмоляльность внутриклеточной среды.

Потребление. Пищевые продукты богаты калием. При рекомендованных нормах (1–2 мэкв/кг) его реальное потребление колеблется в широких пределах. В норме в кишечнике всасывается примерно 90% поступившего калия, большей частью в тонкой кишке, тогда как в толстой он, напротив, выводится, обмениваясь на натрий. Регуляция кишечных потерь в норме играет незначительную роль в поддержании калиевого гомеостаза, но при почечной недостаточности и под влиянием альдостерона и глюкокортикоидов секреция калия в толстой кишке увеличивается. Повышение кишечных потерь калия при почечной недостаточности и гиперкалиемии, стимулирующей секрецию альдостерона, имеет клиническое значение, способствуя устранению гиперкалиемии. Секреция калия толстой кишкой играет важную роль при калиевой нагрузке. Запор или ингибиторы АПФ (которые опосредованно тормозят секрецию альдостерона) у больных с почечной недостаточностью уменьшают потерю калия в толстой кишке и тем самым способствуют развитию гиперкалиемии. Однако на долю кишечной секреции калия в любом случае приходится лишь малая часть общей экскреции этого элемента.

Экскреция. В норме потеря калия с по, том минимальна. Некоторое его количество выводится через толстую кишку. Кроме того, при острой нагрузке калием более 40% его перемещается в клетки под действием адреналина и инсулина, секретиремых в ответ на гиперкалиемию. Это обеспечивает временную защиту от гиперкалиемии, но основное количество поступившего в организм калия в конечном счете выводится с мочой. Именно почки являются главным регулятором постоянного калиевого баланса и изменяют экскрецию калия в ответ на разнообразные сигналы. В почечных клубочках калий фильтруется свободно, но прежде чем он поступит в дистальные каналы и собирательные трубочки (основные места регуляции калиевого баланса), 90% его подвергается реабсорбции. В дистальных каналцах и собирательных трубочках происходит как всасывание, так и секреция калия. Уровень калия в моче регулируется главным об-

разом через изменение его секреции. Концентрация калия в плазме прямо влияет на его секрецию в дистальных отделах нефрона: увеличение концентрации в плазме усиливает секрецию.

Главный гормональный регулятор секреции калия в почках — альдостерон, который секретируется корой надпочечников в ответ на повышение уровня калия в плазме. Основным местом действия альдостерона являются собирательные трубочки коркового вещества почек, где он стимулирует перемещение натрия в клетки. Это формирует на люминальной поверхности трубочки отрицательный заряд, облегчающий экскрецию калия. Кроме того, повышенная концентрация натрия в клетках активирует Na^+, K^+ -АТФазу базолатеральных мембран клеток собирательных трубочек, усиливая поступление в них калия. Экскреция калия с мочой возрастает также под действием глюкокортикоидов и АДГ, при высокой скорости выделения мочи и при поступлении больших количеств натрия в дистальные отделы нефрона. Напротив, инсулин, катехоламины и аммиак снижают экскрецию калия. Петлевые и тиазидные диуретики усиливают выведение калия именно за счет повышенного поступления натрия в дистальные отделы нефрона и ускорения тока мочи в них. АДГ увеличивает экскрецию калия, но одновременно усиливает и реабсорбцию воды, уменьшая тем самым ток мочи. Поэтому АДГ слабо влияет на общий баланс калия. При алкалозе калий перемещается в клетки, в том числе в клетки собирательных трубочек. Это усиливает экскрецию калия, а ацидоз оказывает противоположный эффект, снижая ее.

Почечная экскреция калия сильно зависит от его потребления. В норме с мочой выводится примерно 10–15% фильтруемого в клубочках калия. У взрослых экскреция калия может колебаться от 5 до 1000 мэкв/сут.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может приводить к смертельным аритмиям и поэтому относится к наиболее опасным нарушениям электролитного обмена.

Этиология и патофизиология. В основе развития гиперкалиемии могут лежать три разных механизма (бокс 110.4), которые не исключают друг друга.

Из-за трудностей отбора проб крови гиперкалиемия у детей очень часто оказывается ложной.

Обычно это связано с гемолизом при флеботомии, но может быть и следствием длительного пережатия сосудов жгутом или сжатия руки в кулак, что вызывает местное выделение калия из мышц.

В норме уровень калия в крови (0,4 мэкв/л) выше, чем в плазме, поскольку при образовании сгустка крови калий выходит из клеток. Это особенно важно учитывать при тромбоцитозе, так как тромбоциты высвобождают калий. При увеличении числа тромбоцитов на каждые 100 000/мм³ уровень калия в крови возрастает примерно на 0,15 мэкв/л. То же характерно для значительного повышения числа лейкоцитов, например, при лейкозе. Повышенное число лейкоцитов (в типичных случаях — более 200 000/мм³) может быть причиной резкого увеличения концентрации калия в сыворотке крови. Обычно анализ проб плазмы дает надежные результаты. Важно лишь провести анализ быстро, чтобы калий не успел выйти из клеток. Для этого пробы крови следует хранить на холоде, так как при комнатной температуре калий может перемещаться в клетки, обуславливая ложную гипокалиемию.

Поскольку почки способны экскретировать калий, само по себе повышенное его потребление не приводит к гиперкалиемии. Это может иметь место лишь в случаях внутривенного или перорального введения очень больших количеств калия с целью компенсации его потерь, которых на самом деле уже нет. Острая гиперкалиемия может быть следствием частых и быстрых переливаний крови. На фоне нарушений экскреции калия повышенное его потребление усугубляет гиперкалиемию.

Концентрация калия во внутриклеточном пространстве очень велика, и поэтому выход этого катиона во внеклеточную жидкость значительно влияет на его уровень в плазме. Перемещение калия во внеклеточное пространство происходит при метаболическом ацидозе, хотя при избытке органических кислот (например, при лактатацидозе или кетоацидозе) эффект минимален. Дыхательный ацидоз сопровождается меньшим повышением уровня калия в плазме, чем метаболический. Выход калия во внеклеточную среду наблюдается при разрушении клеток, например, при рабдомиолизе, синдроме распада опухоли, некрозе тканей или гемолизе. При внутреннем кровотечении и гематоме калий, содержащийся в эритроцитах, также поступает во внеклеточное пространство.

Выход калия из клеток вызывают обычные дозы сукцинилхолина или β -адреноблокаторов

◆ Бокс 110.4. Причины гиперкалиемии

Ложные лабораторные показатели

Гемолиз
Ишемия ткани при отборе крови
Тромбоцитоз
Лейкоцитоз

Повышенное поступление в организм

Внутривенное введение или прием внутрь
Переливание крови

Трансцеллюлярное перераспределение

Ацидемия
Рабдомиолиз
Синдром распада опухоли
Некроз тканей
Гемолиз/гематомы/кровотечения из ЖКТ
Сукцинилхолин
Отравление дигиталисом
Отравление фторидом
β-адреноблокаторы
Физические нагрузки
Гиперосмоляльность
Дефицит инсулина
Злокачественная гипертермия (MIM 145600)
Семейный гиперкалиемический периодический паралич (MIM 170500)

Сниженная экскреция

Почечная недостаточность
Первичные заболевания надпочечников
• приобретенная первичная надпочечниковая недостаточность

- недостаточность 21-гидроксилазы (MIM 201910)
- недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (MIM 201810)
- врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников (MIM 201710)
- врожденная гипоплазия надпочечников (MIM 300200)
- недостаточность альдостеронсинтазы (MIM 203400)
- адренолейкодистрофия (MIM 300100)
- Гипоренинемический гипоальдостеронизм
- обструкция мочевых путей
- серповидноклеточная анемия (MIM 603903)
- пересадка почки
- волчаночный нефрит
- Поражение почечных канальцев
- псевдогипоальдостеронизм типа I (MIM 264350 и 177735)
- псевдогипоальдостеронизм типа II (MIM 145260)
- обструкция мочевых путей
- серповидноклеточная анемия
- пересадка почки
- Лекарственные средства
- ингибиторы АПФ
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- калийсберегающие диуретики
- циклоспорин
- нестероидные противовоспалительные средства
- триметоприм

и отравление фторидом или дигиталисом. У больных с риском гиперкалиемии нельзя применять сукцинилхолин при наркозе. Взаимодействие β-адреноблокаторов с β₂-адренорецепторами тормозит нормальное поглощение калия клетками. Выход калия из мышечных клеток происходит при физической работе, и усиленная физическая активность приводит к повышению уровня калия в плазме на 1–2 мэкв/л. При возрастании осмоляльности плазмы из клеток выходит вода, а вместе с ней и калий. Это наблюдается при гипергликемии, но в отсутствие сахарного диабета секретируемый в ответ на гипергликемию инсулин вызывает обратное перемещение калия в клетки. При диабетическом кетоацидозе, т. е. в условиях дефицита инсулина, калий покидает внутриклеточное пространство, чему способствует и гиперосмоляльность плазмы. Гиперосмоляльность обуславливает поступление калия из клеток во внеклеточное пространство после введения ман-

нитола или гипертонических солевых растворов. Злокачественная гипертермия, индуцируемая некоторыми ингаляционными средствами для наркоза, сопровождается выходом калия из мышечных клеток. При семейном гиперкалиемическом периодическом параличе (аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого лежат мутации гена натриевых каналов) происходит эпизодический выход калия из клеток, сопровождающийся приступами паралича.

Основное количество потребляемого за сутки калия выводится из организма почками, и поэтому нарушение их функции приводит к гиперкалиемии. Уменьшение экскреции калия и риск гиперкалиемии пропорциональны степени почечной недостаточности. У новорожденных, особенно недоношенных, почки функционируют хуже, чем в более позднем возрасте, поэтому у них повышен риск гиперкалиемии, несмотря на отсутствие почечного заболевания.

Многие первичные нарушения функции надпочечников, как врожденные, так и приобретенные, сопровождаются снижением секреции альдостерона и гиперкалиемией (см. гл. 165 и 166). В этих случаях, как правило, развивается метаболический ацидоз и сольтеряющий синдром с гипонатриемией. У детей с легкой надпочечниковой недостаточностью нарушения электролитного обмена проявляются лишь во время острых заболеваний, единственным нарушением может быть только гипонатриемия. Приобретенная дисфункция надпочечников бывает следствием кровоизлияния (например, синдром Уотерхауса–Фридериксена при менингококковом сепсисе), туберкулеза или аутоиммунного поражения желез. Типичные проявления наиболее частой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников — недостаточности 21-гидроксилазы — у мальчиков грудного возраста включают гиперкалиемию, метаболический ацидоз, гипонатриемию и гиповолемию. У девочек это заболевание диагностируется сразу после рождения по наличию наружных половых органов промежуточного типа; своевременное лечение предупреждает электролитные нарушения.

Ренин через ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона. При почечной патологии, сопровождающейся недостаточностью ренина, секреция альдостерона снижается. Гипоренинемия сопровождает многие заболевания почек. Некоторые из них, часто встречающиеся у детей, перечислены в боксе 110.4. В таких случаях обычно имеют место гиперкалиемия и метаболический ацидоз без гипонатриемии. У некоторых больных с электролитными сдвигами действительно находят нарушения почечной функции, но экскреция калия снижена в большей степени, чем это могло бы определяться данной степенью почечной недостаточности.

Экскреция калия снижается при различной патологии почечных канальцев. Псевдогипоальдостеронизм типа I характеризуется гиперкалиемией, метаболическим ацидозом и потерей натрия, ведущей к гиповолемии на фоне повышенного уровня альдостерона. Аутосомно-рецессивный вариант этого заболевания обусловлен дефектом натриевых каналов в почках, которые в норме активируются альдостероном. Тяжелые клинические симптомы у этих больных проявляются в раннем детстве. При аутосомно-доминантной форме имеется дефект рецепторов альдостерона и заболевание протекает легче; в зрелом возрасте часто наступает ремиссия.

Псевдогипоальдостеронизм типа II, называемый также *синдромом Гордона*, представляет собой аутосомно-доминантную патологию, характеризующуюся артериальной гипертонией из-за задержки натрия и гиперкалиемией с метаболическим ацидозом из-за нарушения экскреции калия и кислоты. В основе синдрома Гордона лежат активирующие мутации гена *WNK1* или *WNK4*, кодирующих серин-треониновые киназы, расположенные в дистальных отделах нефрона.

Приобретенные нарушения экскреции калия вследствие дисфункции почечных канальцев наблюдаются при многих видах тубулоинтерстициальной патологии. Этим нарушениям часто сопутствуют снижение секреции кислоты и вторичный метаболический ацидоз. Иногда клиническую картину определяет именно метаболический ацидоз, но потребление больших количеств калия демаскирует нарушение его обмена. Дисфункция канальцев может сопровождаться потерей соли, что грозит гипонатриемией. У некоторых детей развивается вторичный ННД, создающий опасность обезвоживания и гипернатриемии. Наибольшему риску нарушения функции почечных канальцев подвержены дети с обструкцией мочевых путей (см. бокс 110.4), главным образом из-за наличия клапанов в задней части мочеиспускательного канала. Гиперкалиемия в этих случаях может быть также следствием гипоренинового гипоальдостеронизма.

Риск гиперкалиемии в результате приема лекарственных препаратов наиболее высок у больных с почечной недостаточностью. Гиперкалиемический эффект этих препаратов обусловлен, в основном, нарушением почечной экскреции калия. Однако при анурии ингибиторы АПФ усугубляют гиперкалиемию, вероятно, за счет снижения желудочно-кишечных потерь калия, которые при почечной недостаточности возрастают. Триметоприм индуцирует гиперкалиемию лишь в очень больших дозах, применяемых для лечения вызываемой *Pneumocystis carinii* пневмонии у больных СПИДом. Калийсберегающие диуретики легко вызывают гиперкалиемию, особенно при их частом использовании на фоне дополнительного приема калия.

Клинические проявления. Самые важные эффекты гиперкалиемии связаны с ролью калия в процессах поляризации клеточных мембран. Особые опасения вызывает состояние проводящей системы сердца. Раньше всего отмечается воз-

растание амплитуды зубца *T* на ЭКГ. Дальнейшее повышение уровня калия приводит к удлинению интервала *PQ*, уплощению зубца *P* и расширению комплекса *QRS*. В итоге возможна фибрилляция желудочков или асистолия. Некоторые больные ощущают парестезию, слабость и покалывание во всем теле, но изменения на ЭКГ обычно предшествуют этим симптомам. Поэтому их отсутствие не означает отсутствия гиперкалиемии.

Диагностика. Причины гиперкалиемии нередко очевидны. У детей очень часто выявляется ложная гиперкалиемия, что требует повторных определений уровня калия. При значительном возрастании числа лейкоцитов или тромбоцитов плазма перед повторным определением не должна долго контактировать с форменными элементами крови. При сборе анамнеза следует обращать внимание на потребление калия, факторы, способствующие выводу калия из клеток, применение определенных лекарственных средств и признаки почечной недостаточности (олигурия или аномальные результаты анализа мочи). Лабораторные исследования должны включать определение уровня креатинина, азота мочевины в крови и кислотно-основного состояния. Во многих случаях гиперкалиемия сопровождается метаболическим ацидозом, который способствует выводу калия из клеток во внеклеточную среду. Частой причиной сочетания метаболического ацидоза и гиперкалиемии является почечная недостаточность. Такое сочетание характерно также для дефицита альдостерона или нечувствительности к нему. У детей при этих состояниях из-за потери соли нередко развивается гипонатриемия и гиповолемия. Такие наследственные заболевания, как врожденная гиперплазия коры надпочечников и псевдогипоальдостеронизм, обычно проявляются очень рано, и их следует предполагать у любого грудного ребенка с гиперкалиемией и метаболическим ацидозом, особенно при наличии гипонатриемии. Важно учитывать факторы, которые могли бы вызывать выход калия из клеток. В таких случаях уровень калия в крови может нарастать, несмотря на прекращение его приема, тем более на фоне почечной недостаточности. Это наблюдается при синдроме распада опухоли, гемолизе, рабдомиолизе и других заболеваниях с гибелью клеток. Все они могут сопровождаться гиперфосфатемией и гиперурикемией. При рабдомиолизе повышается уровень креатининфосфокиназы и снижается содержание кальция в крови, тогда как при гемолизе

наблюдается гемоглобинурия и снижение показателя гематокрита. Повышение уровня глюкозы при сахарном диабете также позволяет предполагать выход калия из клеток в плазму.

Если причина гиперкалиемии остается неясной, необходимо выяснить, снижена ли при этом экскреция калия. О почечной экскреции калия судят по его уровню в моче. Для оценки реакции почек на гиперкалиемию рассчитывают чресканальцевый градиент концентрации калия (ЧГКК):

$$\text{ЧГКК} = K_{\text{моча}} / K_{\text{плазма}} \times (\text{осмоляльность плазмы} / \text{осмоляльность мочи}),$$

где $K_{\text{моча}}$ — концентрация калия в моче, $K_{\text{плазма}}$ — концентрация калия в плазме. Результаты такого расчета надежны лишь в том случае, когда осмоляльность мочи превышает таковую плазмы. В норме ЧГКК колеблется от 5 до 15. Его величина при гиперкалиемии больше 10 позволяет считать, что почки нормально выводят калий. Если же ЧГКК в таких условиях меньше 8, то экскреция калия почками, скорее всего, нарушена, что обычно связано с дефицитом альдостерона или отсутствием реакции на него. Определение уровня альдостерона позволяет разграничить эти причины. Больные с дефицитом альдостерона реагируют на прием минералокортикоида флудрокортизона повышением уровня калия в моче и его снижением в крови. Если ЧГКК свидетельствует о нормальной функции почек, следует искать внепочечную причину гиперкалиемии.

Лечение. Активность лечебных мероприятий зависит от степени повышения уровня калия в плазме, изменений ЭКГ и риска ухудшения состояния больного. Особое беспокойство должен вызывать повышенный уровень калия в плазме в условиях минимального его потребления. Это наблюдается в случаях выхода калия из клеток (например, при синдроме распада опухоли) и, особенно, при снижении его экскреции (например, при почечной недостаточности).

При обнаружении у ребенка опасного повышения уровня калия в плазме в первую очередь необходимо полностью прекратить любое поступление этого катиона в организм (как перорально, так и внутривенно). При необходимости переливания крови следует использовать отмытые эритроциты. Если уровень калия превышает 6,0–6,5 мэкв/л, остроту ситуации оценивают по ЭКГ. Лечение гиперкалиемии преследует две основные цели: 1) предотвра-

шение опасных для жизни аритмий и 2) выведение калия из организма. Средства, предупреждающие аритмии, действуют быстро (в течение нескольких минут), но не ускоряют выведение калия. К ним относится кальций, который стабилизирует мембраны кардиомиоцитов. Его вводят внутривенно в течение нескольких минут, и эффект проявляется практически немедленно. Больным, получающим препараты дигиталиса, способные провоцировать аритмии, кальций вводят в течение 30 мин. Поступление калия в клетки и, соответственно, снижение его уровня в плазме вызывает бикарбонат. Он особенно эффективен у больных с метаболическим ацидозом. Инсулин также перемещает калий из внеклеточного пространства в клетки, но во избежание гипогликемии его следует вводить вместе с глюкозой. Эффект в таких случаях наступает в пределах 30 мин. Поступлению калия в клетки способствуют и ингаляции сальбутамола (альбутерола), который стимулирует β_1 -адренорецепторы. Это позволяет обойтись без внутривенных введений, причем сальбутамол можно использовать одновременно с другими средствами.

Поскольку все средства, способствующие выведению калия из организма, действуют медленно, их следует применять как можно раньше. В отсутствие анурии почечную экскрецию калия усиливают петлевые диуретики. При почечной недостаточности могут требоваться высокие дозы этих препаратов. Ионообменную смолу полистиролсульфонат натрия (кайексалат) вводят либо ректально, либо перорально. Имеющийся в этой смоле натрий обменивается на калий, а затем смола, связавшая калий, выводится из организма. Некоторым больным для быстрого снижения уровня калия приходится проводить диализ. Он необходим при тяжелой почечной недостаточности или при особенно высокой скорости выхода калия из клеток, как это наблюдается при синдроме распада опухоли или рабдомиолизе. Гемодиализ быстро снижает уровень калия в плазме. Эффект перитонеального диализа проявляется гораздо медленнее и менее надежен, но этот способ вполне применим после медикаментозной коррекции острой гиперкалиемии и в условиях не слишком быстрого высвобождения эндогенного калия.

Длительное лечение гиперкалиемии предусматривает ограничение калия в диете и отмену или снижение дозы препаратов, повышающих уровень калия в плазме. Некоторые больные нуждаются

в средствах, стимулирующих экскрецию калия (полистиролсульфонат натрия и петлевые или тиазидные диуретики). Иногда лечение грудных детей с почечной недостаточностью приходится начинать с диализа, чтобы сохранить калорийность питания. Старшим детям с хронической гиперкалиемией диализ обычно не требуется. Нарушения, обусловленные дефицитом альдостерона, устраняются заместительной терапией флудрокортизоном.

Гипокалиемия

Гипокалиемия встречается у детей довольно часто, и ее основной причиной служит гастроэнтерит.

Этиология и патофизиология. В основе развития гипокалиемии лежат четыре главных механизма (бокс 110.5). Низкое потребление калия, внепочечные и почечные его потери приводят к снижению общего содержания калия в организме. При переходе же калия из внеклеточной среды в клетки общее его содержание не меняется, хотя не исключено одновременное действие каких-либо факторов, снижающих общее содержание калия в организме. При лейкозе или очень высоком лейкоцитозе может иметь место ложная гипокалиемия, если плазма длительно оставалась при комнатной температуре в контакте с лейкоцитами, которые поглощают калий. При высоком содержании лейкоцитов в крови можно получить ложнозавышенные результаты определения калия (ложную гиперкалиемию), если его концентрацию определять в сыворотке крови или в хранившейся на холоде плазме.

Поскольку концентрация калия в клетках гораздо выше, чем в плазме, большие его количества могут поступать в клетки без значительного увеличения его внутриклеточной концентрации. Одна из наиболее частых причин такого перемещения калия — алкалоз. При этом метаболический алкалоз оказывает гораздо большее влияние, чем дыхательный. Существенную роль в перемещении калия в клетки при диабетическом ацидозе играет экзогенный инсулин. При быстром введении глюкозы аналогичное действие может оказывать и эндогенный инсулин. Поглощение калия клетками стимулируют как эндогенные (например, адреналин при стрессе), так и экзогенные (например, сальбутамол) β -адреномиметики. Передозировка теофиллина, отравление барием и тодуолом (при нюхании красок или клея) вызывают переход ка-

◆ Бокс 110.5. Причины гипокалиемии

Ложная

Лейкоцитоз

Трансцеллюлярное перераспределение

Алкалоз

Инсулин

 β -адреностимуляторы

Лекарственные вещества/токсины (теофиллин, барий, толуол)

Семейный гипокалиемический периодический паралич (MIM 170400)

Сниженное потребление**Внепочечные потери**

Понос

Злоупотребление слабительными

Усиленная потливость

Почечные потери

С метаболическим ацидозом

• дистальноканальцевый ацидоз (MIM 179800/602722)

• проксимальноканальцевый ацидоз (MIM 604278*)

• уретеросигмостомия

• диабетический кетоацидоз

Без нарушений кислотно-основного состояния

• канальцевые токсины: амфотерицин, цисплатин, аминокгликозиды

• интерстициальный нефрит

• полиурическая фаза острого канальцевого некроза

• постобструктивная полиурия

• гипомagneмия

• высокий уровень анионов в моче (например, пенициллина или его производных)

С метаболическим алкалозом

• низкий уровень хлорида в моче

– рвота, аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд

– понос с потерей хлорида (MIM 214700)

– муковисцидоз (MIM 219700)

– детская питательная смесь с низким содержанием хлорида

– алкалоз после длительной гиперкапнии

– предшествующее применение петлевых или тиазидных диуретиков

• высокий уровень хлорида в моче и нормальное АД

– синдром Гительмана (MIM 263800)

– синдром Бартера (MIM 602023)

– петлевые и тиазидные диуретики

• высокий уровень хлорида в моче и повышенное АД

– аденома или гиперплазия надпочечников

– глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм (MIM 103900)

– заболевания почечных сосудов

– ренинсекретирующая опухоль

– недостаточность 17α -гидроксилазы (MIM 202110)– недостаточность 11β -гидроксилазы (MIM 202010)

– синдром Кушинга

– недостаточность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (MIM 218030)

– отравление лакрицей

– синдром Лидлла (MIM 177200)

* Проксимальноканальцевый ацидоз в большинстве случаев развивается не вследствие не этого генетического заболевания, а является частью синдрома Фанкони, имеющего множество причин (см. т. 5, гл. 660).

лия в клетки и гипокалиемию, часто с тяжелыми клиническими симптомами. У детей с семейным гипокалиемическим периодическим параличом (редкое аутосомно-доминантное расстройство) симптоматика также связана с быстрым поступлением калия в клетки (см. т. 5, гл. 632).

Недостаточное потребление калия встречается при нервной анорексии; сопутствующая ей булимия и злоупотребление слабительными и диуретиками усугубляют дефицит калия. Тяжелая работа при высокой температуре сопряжена со значительными потерями калия с потом. Гиповолемиа и гиперальдостеронизм увеличивают потери калия с мочой. Каловые массы при поносе содержат большое количество калия, и развивающаяся в таких условиях гипокалиемиа сопровождается метаболи-

ческим ацидозом из-за потерь бикарбоната с калом. В отличие от этого, при злоупотреблении слабительными метаболический ацидоз обычно выражен слабо.

Потеря калия с мочой может сопровождаться метаболическим ацидозом (проксимально- или дистальноканальцевый ацидоз). При диабетическом кетоацидозе уровень калия в плазме благодаря его трансмембранному перемещению часто остается в норме, но общее содержание калия в организме значительно снижается из-за потерь с мочой, связанных с осмотическим диурезом. Введение инсулина в таких условиях может резко снизить уровень калия в плазме (см. гл. 179). В полиурической фазе острого канальцевого некроза и при постобструктивной полиурии потеря калия

крайне непостоянна и может сопровождаться метаболическим ацидозом. При повреждении почечных канальцев (лекарственными средствами или при интерстициальном нефрите) с мочой теряется не только калий, но и магний, натрий, а также вода. Такие повреждения могут быть причиной почечно-канальцевого ацидоза с метаболическим ацидозом. К потере калия через почки приводит изолированный дефицит магния. Пенициллин представляет собой анион, и его экскреция с мочой усиливает выведение калия, поскольку анионы выводятся вместе с катионами. Пенициллиновая гипокалиемия встречается при использовании только натриевой, но не калиевой соли антибиотика.

Потеря калия с мочой часто сопровождается метаболическим алкалозом. Обычно это обусловлено повышенным уровнем альдостерона, который увеличивает экскрецию и калия, и кислоты. Потеря калия и метаболический алкалоз нередко имеют и другие причины. При рвоте или отсасывании содержимого желудка через назогастральный зонд потеря калия невелика, так как желудочная жидкость содержит небольшое количество этого катиона (около 10 мэкв/л). Большее значение имеет потеря при этом соляной кислоты, приводящая к метаболическому алкалозу и гиповолемии. Метаболический алкалоз компенсируется усиленной экскрецией бикарбоната с мочой, но это обязательно сопровождается потерей калия и натрия. Гиповолемия увеличивает уровень альдостерона, который препятствует коррекции метаболического алкалоза и гипокалиемии до тех пор, пока не будет восстановлен внутрисосудистый объем. В ответ на гиповолемию снижается выведение хлорида с мочой, но поскольку сама гиповолемия является следствием потери хлорида, развивается его дефицит. Описаны случаи дефицита хлорида вследствие его малого содержания в детских питательных смесях. В таких случаях метаболический алкалоз с гипокалиемией также регистрируется на фоне низкого содержания хлорида в моче. Современные детские питательные смеси содержат достаточное количество хлорида. При муковисцидозе возрастают потери хлорида с потом. При аутосомно-рецессивном врожденном поносе большое количество хлорида теряется со стулом, что приводит к метаболическому алкалозу, который при обычном поносе отсутствует. Из-за сопутствующих потерь калия с калом у больных развивается гипокалиемия. При дыхательном ацидозе включаются почечные механизмы компенсации, ве-

дущие к задержке бикарбоната и экскреции хлорида. После коррекции дыхательного ацидоза дефицит хлорида сохраняется и может развиваться алкалоз со вторичной гипокалиемией. В таких случаях уровень хлорида в моче не достигает и 10 мэкв/л. Гипокалиемия, метаболический алкалоз и дефицит хлорида вызывают петлевые и тиазидные диуретики. Содержание хлорида в моче при этом возрастает. Однако после отмены диуретиков его содержание в моче снижается, а гипокалиемия и алкалоз сохраняются до полного устранения дефицита хлорида.

Сочетание метаболического алкалоза, гипокалиемии, высокого уровня хлорида в моче и нормального АД характерно для синдрома Бартера, синдрома Гительмана и применения диуретиков. У этих больных, несмотря на относительную гиповолемию, с мочой выводится большое количество калия и хлорида, развивается вторичный гиперальдостеронизм. Синдромы Бартера и Гительмана представляют собой аутосомно-рецессивные заболевания, в основе которых лежат дефекты канальцевых транспортеров (см. т. 5, гл. 662). При синдроме Бартера обычно имеет место повышенная экскреция кальция с мочой, часто с нефрокальцинозом, тогда как у детей с синдромом Гительмана уровень кальция в моче снижен, но из-за повышенных почечных потерь магния развивается гипомагниемия.

При высоком уровне альдостерона большое количество калия выводится с мочой, развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз, возрастает содержание хлорида в моче. Одновременно почки задерживают натрий, что приводит к повышению АД. Первичный гиперальдостеронизм, обусловленный аденомой или гиперплазией коры надпочечников, у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых (см. гл. 168). В то же время у детей часто диагностируют аутосомно-доминантный гиперальдостеронизм, чувствительный к глюкокортикоидам.

Уровень альдостерона может возрастать и вследствие повышенной секреции ренина, например, при стенозе почечной артерии, что приводит к вторичному гиперальдостеронизму и артериальной гипертензии. Хотя в большинстве случаев при повышении уровня альдостерона электролитные сдвиги отсутствуют, это может вызывать гипокалиемию и метаболический алкалоз. Причиной гипокалиемии могут быть и крайне редкие ренинпродуцирующие опухоли.

Многие заболевания сопровождаются артериальной гипертонией и гипокалиемией без повышения уровня альдостерона. При некоторых из них повышена секреция не альдостерона, а других минералокортикоидов. Это наблюдается при двух формах врожденной гиперплазии коры надпочечников (см. гл. 166). При недостаточности 11β -гидроксилазы (когда имеет место вирилизация) возрастает секреция 11β -дезоксикортикостерона, приводящая к той или иной степени повышения АД и гипокалиемии. Увеличение 11β -дезоксикортикостерона наблюдается и при недостаточности 17α -гидроксилазы; у таких больных артериальная гипертония и гипокалиемия развиваются чаще. В этих случаях нарушается синтез половых гормонов. Синдром Кушинга часто сопровождается повышением АД, но метаболический алкалоз и гипокалиемия (вследствие минералокортикоидной активности кортизола) при этом синдроме отмечаются реже. При аутосомно-рецессивной недостаточности 11β -гидроксистероиддегидрогеназы блокируется превращение кортизола в кортизон. Поскольку кортизол активирует рецепторы альдостерона, у таких детей имеются все признаки избытка минералокортикоидов, включая артериальную гипертонию, гипокалиемию и метаболический алкалоз. При этом состоянии (называемом также «кажущимся избытком минералокортикоидов») помогает спиронолактон, который блокирует минералокортикоидные рецепторы. Недостаточность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы возникает и при отравлении веществами, ингибирующими этот фермент. Классическим примером служит отравление глициризиновой кислотой, присутствующей в лакрице. Синдром Лиддла — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное активирующей мутацией гена натриевых каналов в дистальном отделе нефрона. В норме эти каналы активируются альдостероном. У таких больных имеются признаки гиперальдостеронизма — артериальная гипертония, гипокалиемия и алкалоз, но уровень альдостерона в сыворотке снижен. В этих случаях помогают калийсберегающие диуретики (триамтерен и амилорид), ингибирующие натриевые каналы.

Клинические проявления. К гипокалиемии особенно чувствительны сердце и скелетные мышцы. Изменения ЭКГ включают уплощение зубца *T*, депрессию сегмента *ST* и появление волны *U* между зубцами *T* (если они еще видны) и *P*. Иногда возникает фибрилляция желудочков и поли-

морфная желудочковая тахикардия, хотя обычно это наблюдается лишь при исходных заболеваниях сердца. При гипокалиемии миокард становится особенно чувствительным к дигиталисным аритмиям — наджелудочковой и желудочковой тахикардией и блокаде сердца (см. также т. 4, гл. 529).

Отмечаются слабость и спазмы скелетных мышц. Возможен и паралич, но он развивается, как правило, лишь при уровне калия менее 2,5 мэкв/л. Обычно вначале страдают мышцы ног, а затем и рук. Паралич дыхательной мускулатуры может потребовать перевода больного на ИВЛ. У некоторых больных развивается рабдомиолиз, риск которого возрастает при физических нагрузках. При гипокалиемии замедляется перистальтика ЖКТ, что приводит к запору; при уровне калия менее 2,5 мэкв/л возможна кишечная непроходимость. Гипокалиемия нарушает и функцию мочевого пузыря, что грозит задержкой мочи.

В основе полиурии и полидипсии при гипокалиемии лежат два механизма: первичная полидипсия и нарушение способности почек концентрировать мочу, приводящее к ННД. Гипокалиемия стимулирует образование аммиака в почках, что при печеночной недостаточности имеет клинические последствия, так как печень не справляется с обезвреживанием аммиака. Поэтому гипокалиемия утяжеляет печеночную энцефалопатию.

Хроническая гипокалиемия может быть причиной почечной патологии, в том числе интерстициального нефрита и образования кист. У детей с хронической гипокалиемией (например, при синдроме Бартера) замедляется рост.

Диагностика. В большинстве случаев причины гипокалиемии становятся ясными из анамнеза. Важно расспросить родителей о диете ребенка, наличии у него поноса, рвоты и о том, какие лекарственные средства он получал и получает. Дети могут скрывать рвоту или понос. Повышенное АД свидетельствует об избытке минералокортикоидов. Сопутствующая артериальной гипертонии гипокалиемия с метаболическим ацидозом характерна для поноса и дистального или проксимального почечно-канальцевого ацидоза, а гипогликемия с метаболическим алкалозом — для рвоты (или отсасывания содержимого желудка через назогастральный зонд), избытка альдостерона, приема диуретиков и синдромов Бартера и Гительмана. Алкалоз также сопровождается перемещением калия в клетки и увеличенной его экскрецией с мочой.

Если причина неясна, то по содержанию калия в моче отличают его почечные потери от внепочечных. При внепочечной потере почки должны задерживать калий. Почечную потерю калия оценивают по его уровню в суточной моче, отношению калия к креатину в пятне мочи, фракционной экскреции калия или путем расчета ЧГКК:

$$\text{ЧГКК} = K_{\text{моча}} / K_{\text{плазма}} \times (\text{осмоляльность плазмы} / \text{осмоляльность мочи}),$$

где $K_{\text{моча}}$ — концентрация калия в моче, $K_{\text{плазма}}$ — концентрация калия в плазме.

Результаты такого расчета надежны лишь в том случае, если осмоляльность мочи превышает таковую плазмы. ЧГКК более 4 на фоне гипокалиемии свидетельствует о чрезмерной потере калия с мочой. После устранения причин почечной потери калия (например, отмена диуретиков) диагноз уже нельзя основывать на экскреции калия с мочой.

Лечение. Лечение гипокалиемии зависит от уровня калия в крови, клинических симптомов, состояния почек, наличия трансмембранного перемещения калия, текущих его потерь и возможности приема калия внутрь. Тяжелая гипокалиемия с клиническими симптомами требует более активных мероприятий. При нарушении функции почек вводить калий следует с большой осторожностью. Уровень калия в плазме не всегда точно отражает степень дефицита его общего содержания в организме, поскольку калий может выходить из клеток в плазму. В клинических условиях это чаще всего происходит при метаболическом ацидозе и диабетическом кетоацидозе (дефиците инсулина). Уровень калия в плазме в таких случаях снижается в меньшей степени, чем общее его содержание в организме. При коррекции указанных состояний калий перемещается обратно в клетки, поэтому устранение гипокалиемии требует введения бо́льших количеств калия. В условиях перемещения калия в клетки общий дефицит калия в организме менее выражен. Больные с продолжающейся потерей калия нуждаются в восполнении его дефицита и возмещении текущего дефицита.

Из-за опасности гиперкалиемии внутривенно вводить калий следует с осторожностью. Прием калия внутрь менее опасен, но гипокалиемия при этом устраняется медленнее. Поэтому в неотложных ситуациях калий обычно вводят внутривенно в дозе 0,5–1,0 мэкв/кг в течение 1 ч. Максимальная доза для взрослых составляет 40 мэкв, но, как пра-

вило, предпочитают вводить меньшее количество. Обычно используют калия хлорид, хотя сопутствующие электролитные сдвиги могут диктовать применение других солей. При ацидозе и гипокалиемии можно вводить ацетат или цитрат калия. В условиях гипофосфатемии дефицит калия в определенной степени можно компенсировать фосфатом калия. Иногда существует возможность уменьшить текущие потери калия, например, с помощью калийсберегающих диуретиков, но при почечной недостаточности их следует использовать с осторожностью. При одновременном наличии гипокалиемии, метаболического алкалоза и гиповолемии (например, при потере калия через желудок) восстановление внутрисосудистого объема с помощью хлорида должно уменьшать потерю калия с мочой. При многих наследственных нарушениях функции почечных канальцев эффективна соответствующая специфическая терапия.

110.5. КАЛЬЦИЙ

Метаболизм кальция

Содержание в организме и физиологическая функция. До 99% всего кальция сосредоточено в костях, в основном в виде гидроксиапатита. В период роста костная масса увеличивается быстрее, чем масса тела, что требует одновременного нарастания уровня кальция в организме. У детей общее содержание кальция составляет примерно 400 мг/кг, тогда как у взрослых эта величина достигает 950 мг/кг. Кальций выполняет в организме целый ряд важнейших функций, принимая участие в процессах свертывания крови, взаимодействия между клетками, экзо- и эндоцитоза, мышечного сокращения и проведения нервных импульсов. Механизмы регуляции кальциевого обмена направлены, во-первых, на обеспечение нормального роста и минерализации костной ткани и, во-вторых, на поддержание концентрации кальция в крови в очень узких пределах, без чего невозможны многие физиологические функции. Вторая задача оказывается более важной, и нормальная концентрация кальция в крови может поддерживаться ценой снижения минерализации костей.

Определение уровня кальция в сыворотке крови. Кальций представляет собой двухвалентный катион, и единицы его концентрации — моль/л

и мэкв/л — неэквивалентны. Его можно измерять в трех разных единицах (табл. 110.1). Большинство лабораторий в США сообщает результаты определения общей концентрации кальция в сыворотке крови в мг%. Однако основное физиологическое значение имеет концентрация ионизированного, а не общего кальция, и ее величина может выражаться любой из трех единиц. Поэтому всегда необходимо знать, идет ли речь о концентрации общего или ионизированного кальция и в каких единицах она измерена.

Таблица 110.1

Коэффициенты перевода разных единиц концентрации кальция, магния и фосфора

Вещество	Единица	Коэффициент	Единица
Кальций	мг%	0,25	ммоль/л
	мэкв/л	0,5	ммоль/л
	мг%	0,5	мэкв/л
Магний	мг%	0,411	ммоль/л
	мэкв/л	0,5	ммоль/л
	мг%	0,822	мэкв/л
Фосфор	мг%	0,32	ммоль/л

Примечание. Единицы левого столбца превращаются в единицы правого столбца путем умножения на коэффициент (например, 10 мг% кальция, умноженные на 0,25, равны 2,5 ммоль/л). Деление единиц правого столбца на соответствующие коэффициенты превращает эти единицы в единицы левого столбца.

В свободной, или ионизированной, форме находится чуть меньше 50% общего количества кальция в крови. Остальная его часть связана с белками (главным образом, с альбумином) и примерно 10% образует соли с такими анионами, как фосфат, цитрат или сульфат. Функции клеток зависят от ионизированного кальция, и именно его концентрация регулируется гомеостатическими системами организма. Тем не менее обычно измеряют концентрацию общего кальция.

Уровень общего кальция, как правило, дает представление о содержании ионизированного кальция. Однако в некоторых клинических ситуациях это не так. Расхождения чаще всего возникают в условиях гипоальбуминемии, как это имеет место при нефротическом синдроме, болезнях печени, повышенной проницаемости капилляров или экссудативной энтеропатии. Каждый 1 г% альбумина в сыворотке крови связывает примерно 0,8 мг% кальция, и низкая концентрация общего кальция при значительной гипоальбуминемии — нормальное

явление. Для коррекции уровня общего кальция в условиях гипоальбуминемии используют следующую формулу:

$$Ca_k = Ca_n + (0,8 \times \text{снижение концентрации альбумина по сравнению с нормой, г\%}),$$

где Ca_k — скорректированная концентрация общего кальция, Ca_n — измеренная его концентрация.

Если после такого пересчета концентрация общего кальция остается в нормальных пределах, уровень ионизированного кальция также нормален; высокие или низкие скорректированные значения указывают на гипер- или гипокальциемию соответственно. К сожалению, данная формула не всегда точна; при низкой концентрации альбумина и подозрении на изменение уровня ионизированного кальция нужно определять именно его. Это особенно справедливо для тяжело больных детей, у которых концентрация кальция, скорее всего, аномальная, и имеются другие расстройства, в результате чего концентрация общего кальция неточно отражает концентрацию ионизированного кальция.

Неточность приведенной формулы связана с влиянием ряда факторов на соотношение общего и ионизированного кальция. Глобулин сыворотки крови связывает мало кальция и поэтому слабо влияет на указанное соотношение. Связывание же кальция и других ионов (например, фосфата) альбумином зависит от pH сыворотки крови. При алкалозе связывается больший процент кальция, а при ацидозе — меньший, в результате чего концентрация его ионизированной формы увеличивается. Это может иметь клиническое значение при введении бикарбоната для коррекции ацидоза; повышение pH приводит к увеличению количества связанного кальция и снижению процента ионизированного, что может сопровождаться клиническими симптомами.

Регуляция уровня кальция. Концентрация кальция в сыворотке крови регулируется сложной гормональной системой. В острых случаях эта система использует большие запасы кальция в костях. В хронической же ситуации должно поддерживаться равновесие между всасыванием кальция в ЖКТ и его выведением (главным образом, с мочой). Для обеспечения роста и минерализации костей у детей необходим положительный баланс кальция.

Сохранение и увеличение общего содержания кальция в организме требует его всасывания

в ЖКТ, которое происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке. Грудное молоко (300 мг/л), детские питательные смеси (примерно 530 мг/л) и коровье молоко (около 1200 мг/л) — прекрасные источники кальция, и дети в США получают бо́льшую часть необходимого им кальция с молоком и другими молочными продуктами. В разном возрасте рекомендуется разное потребление кальция (см. т. 4, гл. 382). Хотя при высоком содержании кальция в диете некоторая его часть всасывается пассивно, основное его количество, особенно при низком потреблении, поглощается с помощью системы активного транспорта. Витамин D (1,25-дигидроксивитамин D) стимулирует активный транспорт кальция, усиливая продукцию кальцийсвязывающих белков и активируя кальциевый насос. При дефиците активного витамина D всасывание кальция в ЖКТ значительно снижается.

Витамин D синтезируется в коже под действием солнечных ультрафиолетовых лучей из предшественника — 7-дегидрохолестерола. Главными источниками витамина D в диете являются обогащенные им продукты, в основном молоко или детские питательные смеси, а также витаминные добавки. Для синтеза 1,25-дигидроксивитамина D необходимо вначале гидроксилирование витамина D в печени с образованием 25-гидроксивитамина. Далее это соединение превращается в почках под действием 1α -гидроксилазы в 1,25-дигидроксивитамин D.

Модификация синтеза 1,25-дигидроксивитамина D — важный механизм регуляции кальциевого баланса. Паратгормон, паратиреоидный гормон (ПТГ), секретлируемый паращитовидными железами в ответ на снижение уровня кальция в крови, стимулирует почечную 1α -гидроксилазу, в результате чего образуется больше 1,25-дигидроксивитамина D и таким образом усиливается всасывание кальция в кишечнике. Секретция ПТГ опосредуется кальциевыми рецепторами, расположенными на клетках паращитовидных желез.

Если 1,25-дигидроксивитамин D контролирует всасывание кальция в ЖКТ, то экскреция этого катиона контролируется почками. Не связанный с белками кальций сыворотки крови, как ионизированный, так и находящийся в комплексе с анионами, свободно фильтруется в почечных клубочках и поступает в проксимальные каналцы. В каналцах реабсорбируется примерно 99% профильтрован-

ного кальция, причем более 50% — в проксимальных каналцах. Дальнейшая реабсорбция кальция происходит в петле Генле, дистальных каналцах и собирательных трубочках. В проксимальном каналце и петле Генле кальций реабсорбируется вместе с натрием. Это очень важно для клинки. Увеличение внутрисосудистого объема при гиперкальциемии путем введения физиологического раствора снижает реабсорбцию натрия и значительно увеличивает почечную экскрецию кальция. Экскреция кальция возрастает и при угнетении реабсорбции натрия в петле Генле петлевыми диуретиками, например фуросемидом. Гиперкальциурия способствует устранению гиперкальциемии, но постоянное использование петлевых диуретиков повышает риск нефрокальциноза и образования камней в почках, особенно у недоношенных детей.

Главный регулятор экскреции кальция с мочой — ПТГ. Он усиливает реабсорбцию кальция в восходящей части петли Генле и дистальном отделе нефрона. Реабсорбция кальция в дистальном отделе нефрона усиливается под действием 1,25-дигидроксивитамина D. В отсутствие ПТГ экскреция кальция с мочой возрастает. К тому же приводят гормон роста, метаболический ацидоз, тиреоидные гормоны, гиперфосфатемия, глюкозагон, осмотический диурез, гипervолемия, петлевые диуретики и длительное голодание. Несмотря на всю важность регуляции почечной экскреции кальция, основную роль играет регуляция его всасывания в ЖКТ. При широких колебаниях потребления кальция его экскреция с мочой меняется незначительно.

В острых ситуациях уровень кальция в сыворотке поддерживается за счет изменений его больших запасов в костях. ПТГ увеличивает количество и активность остеокластов, которые растворяют кость и высвобождают кальций. Кроме того, он повышает активность 1α -гидроксилазы в почках, что ускоряет превращение 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Эта активная форма витамина в свою очередь усиливает мобилизацию кальция из костей. Кальцитонин, секретлируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы при гиперкальциемии, ослабляет действие остеокластов на кость и увеличивает экскрецию кальция с мочой.

Для понимания патофизиологии нарушений кальциевого обмена важно учитывать взаимодополняющие эффекты ПТГ и витамина D. ПТГ усиливает экскрецию с мочой фосфата и бикарбоната.

Это компенсирует высвобождение фосфата и оснований, которое происходит в процессе стимулируемой ПТГ резорбции костной ткани. Усиленное выведение фосфата с мочой объясняет гипофосфатемию, часто развивающуюся при гиперпаратиреозе. 1,25-дигидроксивитамин D, синтез которого под действием ПТГ ускоряется, по механизму отрицательной обратной связи тормозит секрецию ПТГ. Этот эффект играет важную роль в развитии вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности. При почечных заболеваниях образование 1,25-дигидроксивитамина D уменьшается, что приводит к снижению всасывания кальция в ЖКТ. Гипокальциемия усиливает секрецию ПТГ, которая при дефиците 1,25-дигидроксивитамина D не тормозится; в результате этого и развивается вторичный гиперпаратиреоз. 1,25-дигидроксивитамин D усиливает также всасывание фосфата в кишечнике, но этот процесс зависит от витамина в меньшей степени, чем всасывание кальция.

Гипокальциемия

Поскольку гипокальциемия чревата такими тяжелыми симптомами, как ларингоспазм и судороги, диагностика и коррекция этого состояния должны быть очень быстрыми. При истинной гипокальциемии снижена концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови. У больных с гипоальбуминемией уровень общего кальция не точно отражает концентрацию ионизированного кальция. Как отмечалось выше, расчет концентрации общего кальция с учетом концентрации альбумина в крови также дает ненадежные результаты, особенно у тяжело больных детей. Поэтому при подозрении на гипокальциемия у таких больных, тем более при наличии гипоальбуминемии, необходимо определять концентрацию именно ионизированного кальция.

Этиология и патофизиология. Гипокальциемия может иметь много причин (бокс 110.6). Наиболее распространена она среди новорожденных, у которых служит одной из самых частых причин судорог. Обычно судороги обусловлены ранней гипокальциемией новорожденных, называемой также транзиторным физиологическим гиперпаратиреозом. Ранняя гипокальциемия новорожденных развивается в первые 72 ч жизни, как правило, еще до начала кормления ребенка молоком. Уровень кальция в крови прямо зависит от срока беремен-

◆ Бокс 110.6. Причины гипокальциемии

Новорожденные

Ранняя гипокальциемия новорожденных
Поздняя гипокальциемия новорожденных
Гиперкальциемия у матери

Гипопаратиреоз

Синдром Ди Джорджи (MIM 188400)
Х-сцепленный гипопаратиреоз (MIM 307700)
Мутации гена ПТГ (MIM 168450)
Мутация гена кальциевого рецептора (MIM 601199)
Аутосомно-рецессивный гипопаратиреоз с проявлениями дизморфии (MIM 241410)
Синдром HDR (или Бараката) (MIM 146255)
Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I (MIM 240300)
Синдром Кирнса-Сейра (MIM 530000)
Гемохроматоз
Болезнь Вильсона (MIM 277900)
Послеоперационный гипопаратиреоз
Разрушение щитовидной железы радиоактивным йодом
Гипомагниемия

Нечувствительность к ПТГ

Псевдогипопаратиреоз типа IA (MIM 103580)
Псевдогипопаратиреоз типа IB (MIM 603233)
Псевдогипопаратиреоз типа II
Гипомагниемия

Авитаминоз D

Недостаточное потребление
Недостаток солнечного освещения
Нарушение всасывания
Ускоренный распад (например, при приеме противосудорожных средств)
Недостаточное образование 25-гидроксивитамина D в печени
Витамин-D-зависимый рахит типа I (MIM 264700)
Витамин-D-зависимый рахит типа II (MIM 277420)
Почечная недостаточность

Перераспределение кальция плазмы

Гиперфосфатемия
Рабдомиолиз
Синдром распада опухоли
Переливание крови
Синдром голодных костей
Острый панкреатит
Остеопетроз младенческий (MIM 259700)

Недостаточное потребление кальция

Бедная кальцием диета или полное парентеральное питание
Вещества, образующие комплексные соединения с кальцием, в диете
Нарушение всасывания

Неизвестные

Септический шок
Тяжелые заболевания

ности, и у недоношенных детей риск гипокальциемии особенно высок.

В основе ранней гипокальциемии новорожденных лежит множество механизмов. Даже у здорового доношенного ребенка концентрация кальция после рождения снижается, достигая минимума примерно к концу 1-х суток. Это связано, вероятно, с внезапным прекращением активного поступления кальция через плаценту, которое обеспечивало у плода более высокую концентрацию кальция, чем у матери. Кроме того, повышенная концентрация кальция у плода могла бы подавлять активность его парацитовидных желез, приводя к относительному гипопаратиреозу. Не исключено также, что клетки-мишени у новорожденных менее чувствительны к ПТГ, чем у взрослых.

Ранняя гипокальциемия новорожденных чаще всего развивается у детей с низкой массой тела (особенно при внутриутробной задержке роста), у детей от больных сахарным диабетом матерей, а также в случае длительных и трудных родов (см. т. 1, гл. 46 и 47). Частота гипокальциемии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Поступление кальция в организм недоношенных и больных новорожденных детей уменьшается еще и из-за сложности их кормления. Дополнительным фактором, способствующим развитию гипокальциемии у недоношенных детей, особенно перенесших гипоксию при родах, может быть повышенная секреция кальцитонина. Частота гипокальциемии среди недоношенных детей, тем более с респираторным дистресс-синдромом или получавших внутривенно бикарбонат натрия, крайне высока. В качестве причины судорог у таких новорожденных всегда следует подозревать гипокальциемию. Плохая компенсация сахарного диабета у матери значительно увеличивает риск гипокальциемии у новорожденного. Дети от больных сахарным диабетом матерей чаще рождаются недоношенными и чаще страдают гипоксией при родах. Кроме того, сахарный диабет, сопровождаемый гипомagneмией у матери, снижает поступление магния в организм плода. Это способствует развитию у плода вторичного гипопаратиреоза с гипокальциемией. Симптомы гипокальциемии в ранний срок после рождения у недоношенных детей часто выражены слабо, что можно отнести на счет низкого уровня альбумина в их сыворотке крови и метаболического ацидоза; и то и другое снижают связывание кальция с альбумином, увеличивая

концентрацию ионизированного кальция. У недоношенных и перенесших гипоксию новорожденных гипокальциемия обычно исчезает через несколько дней, но у детей от больных сахарным диабетом матерей она сохраняется дольше.

Поздняя гипокальциемия новорожденных встречается реже, чем ранняя, и обусловлена потреблением молока с высоким содержанием фосфата. Симптомы чаще всего возникают в первые 5–10 дней, а иногда и на 6-й неделе жизни. Уменьшение содержания фосфора в детских питательных смесях привело к резкому снижению частоты поздней гипокальциемии новорожденных. Среди вскармливаемых грудью детей она не встречается, поскольку грудное молоко содержит меньше фосфата, чем детские питательные смеси; количество фосфора в грудном молоке составляет примерно 140 мг/л, тогда как в современных детских питательных смесях его уровень по крайней мере в 2 раза выше. Кормление новорожденных цельным коровьим молоком, содержащим 956 мг/л фосфора, может вызывать гиперфосфатемию и вторичную гипокальциемию. Поздняя гипокальциемия новорожденных чаще всего встречается у доношенных детей без каких-либо заболеваний. Потребление относительно большого количества продуктов с высоким содержанием фосфата на фоне снижения его экскреции почками приводит к повышению уровня фосфора в крови. Сниженная почечная экскреция фосфата обусловлена физиологически низкой СКФ у новорожденных и относительно высокой канальцевой реабсорбцией этого аниона. Повышение уровня фосфора в крови сопровождается отложением фосфата кальция в костях и, возможно, других тканях, что и снижает содержание кальция в крови. Нормальная физиологическая реакция заключается в усилении секреции ПТГ, который стимулирует высвобождение кальция из костей и экскрецию фосфата с мочой. При поздней гипокальциемии новорожденных секреция ПТГ может быть нормальной или даже повышенной, но она все же недостаточна, так как уровень кальция в крови остается низким. Возможно, это объясняется незрелостью парацитовидных желез или резистентностью органов-мишеней к действию ПТГ. Такой преходящий псевдогипопаратиреоз исчезает самопроизвольно.

Гипокальциемия встречается у новорожденных от матерей с гиперкальциемией, которая обычно обусловлена *аденомой парацитовидных желез*. По-

стоянное внутриутробное угнетение паращитовидных желез плода может быть причиной постнатального гипопаратиреоза, который иногда сохраняется месяцами. Тетания у детей обычно развивается в первые 3 нед. жизни, но при грудном вскармливании может возникать и позднее. Гиперкальциемия у матери часто остается бессимптомной, и ее диагностика требует определения уровня кальция в крови.

Первичный гипопаратиреоз может иметь множество причин (см. гл. 161). Наряду с гипокальциемией он сопровождается гиперфосфатемией из-за сниженного выведения фосфата почками. Уровень ПТГ при этом, как правило, снижен или вообще не поддается определению. Однако даже нормальный его уровень явно не соответствует должному для гипокальциемии. ПТГ и гипофосфатемия в норме стимулируют почечную 1α -гидроксилазу, а при гипопаратиреозе уровень $1,25$ -дигидроксивитамина D снижается.

При синдроме Ди Джорджи (называемом также велокардиофациальным синдромом) у большинства больных находят делецию небольшого участка хромосомы 22 (см. п. 183.1) и иногда хромосомы 10. У детей с этим синдромом наряду с высокой частотой врожденных пороков сердца имеются лицевые аномалии, гипоплазия или аплазия паращитовидных желез и (в редких случаях) тяжелый иммунодефицит, обусловленный аплазией тимуса. Гипокальциемия у таких детей обычно преходящая и проявляется лишь в неонатальном периоде, хотя бывает и постоянной, рецидивирующей или развивающейся только в более позднем возрасте.

X-сцепленный гипопаратиреоз относится к редким заболеваниям и не проявляется у женщин — носительниц дефекта. У больных мальчиков отсутствуют паращитовидные железы и гипокальциемия возникает уже в первые 6 мес. жизни. Вероятная причина гипопаратиреоза — мутация гена ПТГ с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Одна из форм аутосомно-доминантного гипопаратиреоза обусловлена активирующей мутацией гена кальциевого рецептора. Порог восприятия гипокальциемии паращитовидными железами при этом повышен, и поэтому уровень ПТГ оказывается недостаточным для данной степени гипокальциемии. Аутосомно-рецессивный гипопаратиреоз с проявлениями дизморфии встречается редко. Он описан лишь в семьях Среднего Востока, где часты близкород-

ственные браки. В основе аутосомно-доминантного синдрома HDR (от hypoparathyroidism — гипопаратиреоз, nerve deafness — нейросенсорная глухота и renal dysplasia — дисплазия почек) лежит мутация гена *GATA3*, который кодирует фактор транскрипции с цинковыми пальцами. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена аутоиммунного регулятора (AIRE). Синдром включает в себя гипопаратиреоз, первичную надпочечниковую недостаточность и кожно-слизистый кандидоз, хотя у большинства больных имеются только два из этих трех признаков. Кандидоз обычно предшествует нарушению функции паращитовидных желез. При наследственном митохондриальном синдроме Кирнса–Сейра гипопаратиреоз редко развивается до 5-летнего возраста. Причиной гипопаратиреоза может быть отложение меди (как при болезни Вильсона) или железа (как при гемохроматозе). Нагрузка железом возникает и при частом переливании крови (например, при талассемии). При операциях на щитовидной железе или других органах шеи (по поводу их ракового перерождения) иногда случайно удаляются и паращитовидные железы или нарушается их кровоснабжение. К повреждению этих желез может привести и радиоiodтерапия при диффузном токсическом зобе.

Гипомагниемия сопровождается вторичным гипопаратиреозом, потому что нормальная секреция ПТГ возможна лишь при достаточной концентрации магния в крови. Кроме того, при гипомагниемии возникает резистентность органов-мишеней к действию ПТГ.

При псевдогипопаратиреозе секреция ПТГ сохраняется, но органы-мишени не реагируют на гормон (см. гл. 162). У больных наблюдается гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий уровень $1,25$ -дигидроксивитамина D. В большинстве таких случаев имеется дефект α -субъединицы стимуляторного G-белка, участвующего в проведении сигнала от рецептора ПТГ. Введение ПТГ при этом не усиливает почечную экскрецию фосфата и не повышает уровень кальция в крови. Не возрастает и содержание цАМФ в моче, как это должно быть в норме при взаимодействии ПТГ со своим рецептором (в силу опосредуемой G-белком активации аденилатциклазы). Измерение уровня цАМФ в моче после введения синтетического ПТГ — основная диагностическая проба. Для де-

тей с псевдогипопаратиреозом типа IA характерен фенотип наследственной остео дистрофии Олбрайта: низкорослость, коренастость, лунообразное лицо и брахидактилия из-за укорочения пястных и плюсневых костей. Почти у 50% больных отмечается умеренная умственная отсталость. При псевдогипопаратиреозе типа IB признаки наследственной остео дистрофии Олбрайта отсутствуют, но в таких случаях также имеется дефект стимуляторного G-белка и уровень цАМФ в моче при введении синтетического ПТГ не возрастает. Псевдогипопаратиреоз типа II — редкое и недостаточно изученное состояние, при котором, несмотря на резистентность к ПТГ, реакция цАМФ мочи на его введение сохраняется.

Гипокальциемия при *дефиците витамина D* обусловлена главным образом снижением всасывания кальция в кишечнике. В норме при недостаточном поступлении кальция усиливается секреция ПТГ, увеличивается выход кальция из костей, снижаются его потери с мочой, а в почках возрастает активность 1 α -гидроксилазы, превращающей 25-гидроксивитамин D в активную форму витамина 1,25-дигидроксивитамин D. Все это некоторое время препятствует развитию явной гипокальциемии, но при недостаточности указанных механизмов она проявляется. Поводом обращения к врачу при авитаминозе D в большинстве случаев является рахит, признаки которого возникают еще до развития гипокальциемии (см. т. 4, гл. 386). Уровень ПТГ и щелочной фосфатазы (из-за возрастания активности остеокластов) в сыворотке крови таких детей повышен, а содержание фосфора обычно снижено, так как его всасывание в кишечнике нарушено, а экскреция с мочой под действием ПТГ возрастает.

Авитаминоз D может быть следствием недостаточного потребления витамина и недостаточного солнечного освещения. В США этот авитаминоз чаще всего наблюдается у афроамериканских детей, питающихся грудным молоком без добавок витамина D. При заболеваниях печени, желудочно-кишечных расстройствах и недостаточности поджелудочной железы нарушается всасывание жирорастворимых витаминов. У больных с печеночной недостаточностью может быть нарушено превращение витамина D в 25-гидроксивитамин D. Некоторые лекарственные препараты, в том числе противосудорожные средства фенобарбитал и фенитоин, повышают активность системы цитохрома P450 в печени, ускоряя тем самым распад витамина D.

При недостаточном поступлении витамина D в организм, нарушении его всасывания или ускорении распада снижается уровень 25-гидроксивитамина D. Содержание же 1,25-дигидроксивитамина D в силу компенсаторного повышения активности 1 α -гидроксилазы может не только не снижаться, но оставаться нормальным или даже возрастать. У детей с витамин D-зависимым рахитом типа I (аутосомно-рецессивное заболевание) 1 α -гидроксилаза в почках отсутствует и 25-гидроксивитамин D не превращается в 1,25-дигидроксивитамин D. Поэтому уровень первого из этих соединений остается нормальным, но содержание второго значительно снижается. При витамин D-зависимом рахите типа II имеется дефект рецепторов витамина D. Таким образом, в данном случае речь идет о ложном авитаминозе: уровень 1,25-дигидроксивитамина в сыворотке крови, как правило, повышен. Примерно у 50% детей с этим аутосомно-рецессивным заболеванием наблюдается облысение. При хронической почечной недостаточности (ХПН) активность почечной 1 α -гидроксилазы отсутствует и возникает дефицит 1,25-дигидроксивитамина D. При ХПН, в отличие от других причин авитаминоза D, экскреция фосфора с мочой уменьшается и его уровень в крови возрастает.

При различных состояниях наблюдается *перераспределение кальция в плазме*, когда концентрация его ионизированной формы снижается, но общее содержание остается нормальным. Высокий уровень фосфора в крови приводит к снижению концентрации кальция. Кальций-фосфатные комплексы откладываются в тканях, в том числе и в костях. Кроме того, гиперфосфатемия тормозит синтез 1,25-дигидроксивитамина D, снижая тем самым всасывание кальция в кишечнике. К гиперфосфатемии может приводить чрезмерное потребление фосфата, особенно при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением экскреции фосфата, или в условиях низкой СКФ, как у новорожденных. Некоторые слабительные и клизмы с высоким содержанием фосфора могут вызывать тяжелую гиперфосфатемию и вторичную гипокальциемию, создающую угрозу для жизни. К гипокальциемии может приводить и гиперфосфатемия при синдроме распада опухоли (вследствие усиленного выхода фосфата из клеток). Гипокальциемия при рабдомиолизе обусловлена сочетанием гиперфосфатемии (вследствие той же причины) и перемещением кальция в поврежденные мышечные клетки.

При *панкреатите* высвобождается панкреатическая липаза, расщепляющая жир в салнике. Образующиеся жирные кислоты связывают кальций, приводя к гипокальциемии. После паратиреоидэктомии по поводу гиперпаратиреоза развивается классический **синдром голодных костей**. В этих случаях внезапное прекращение стимуляции остеокластов, высвобождающих кальций из костей, вызывает обратное перемещение кальция из сыворотки крови в кости, поскольку функция остеобластов сохраняется. Это приводит не только к гипокальциемии, но и к гипофосфатемии и гипомagneмией.

Цитрат, попадающий в организм вместе с компонентами переливаемой крови, связывает кальций, что сопровождается снижением концентрации его ионизированной формы и может вызывать симптомы гипокальциемии. Эта опасность особенно велика при частом переливании крови или при обменном ее переливании при гипербилирубинемии у новорожденных или кризах серповидноклеточной анемии у старших детей. Концентрация общего кальция при этом может оставаться нормальной или даже возрастать.

Остеопетроз у новорожденных характеризуется высокой плотностью костей, обнаруживаемой при рентгенографии. Он может сопровождаться гипокальциемическими судорогами. К другим его проявлениям относятся макроцефалия, гепатоспленомегалия, анемия, слепота и глухота (см. гл. 97). Это состояние требует быстрой диагностики, поскольку лечебную пересадку костного мозга лучше осуществлять до развития тяжелых осложнений.

Риск гипокальциемии высок при септическом шоке, а также у всех больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, хотя механизмы снижения уровня кальция в этих случаях остаются неясными. В США гипокальциемия редко связана с недостаточным потреблением кальция, но она все же встречается при кормлении новорожденных молоком с низким содержанием этого элемента, а также при нарушении его всасывания из-за высокого содержания в диете фитата или при полном парентеральном питании. При таких заболеваниях кишечника, как целиакия или идиопатическая кишечная лимфангиэктазия, снижается всасывание не только кальция, но и витамина D.

Клинические проявления. Симптомы гипокальциемии зависят от ее тяжести и скорости развития. Легкая гипокальциемия обычно протекает

бессимптомно. Клинические проявления связаны главным образом с повышением нервно-мышечной возбудимости. Старшие дети жалуются на парестезию губ или рук и ног. К классическим признакам относится тетания, симптомы которой включают карпопедальный и ларингоспазм, судороги. Карпопедальный спазм, часто очень болезненный, обусловлен сокращением мышц кистей и стоп. Кисти сгибаются в лучезапястных суставах, пальцы разогнуты, большие пальцы приведены к середине ладоней («рука акушера»). Стопы вытягиваются кзади, пальцы ног прижаты к подошве. Ларингоспазм (спастическое сокращение голосовых связок), вызывающий инспираторный стридор, можно принять за ларинготрахейт. При тяжелом ларингоспазме возможна остановка дыхания с цианозом, что требует интубации трахеи. Первым проявлением гипокальциемии, особенно у новорожденных, могут быть судороги, обычно генерализованные, но иногда и локальные. Часто они продолжаются короткое время, но повторяются. Между судорогами больные, как правило, остаются в сознании, даже в тех случаях, когда повторные судороги обуславливают постиктальный статус. Тетания у больных с гипокальциемией провоцируется гипервентиляцией, которая, приводя к повышению рН крови, способствует связыванию кальция с альбумином и тем самым снижает концентрацию ионизированного кальция в крови.

У новорожденных с гипокальциемией карпопедальный спазм обычно не развивается. Помимо судорог для них характерны раздражительность, мышечные подергивания, дрожь и тремор. В других случаях преобладают симптомы, заставляющие предполагать сепсис: отказ от пищи, рвота и сонливость.

Последствия длительной гипокальциемии зависят от ее причины. У детей с авитаминозом D одновременно имеются гипофосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз. В таких случаях нарушается минерализация костей и развивается рахит (см. т. 4, гл. 386). Рахит наблюдается и при тяжелом дефиците кальция в диете. При гипопаратиреозе или псевдогипопаратиреозе, при которых гипокальциемия сопровождается гиперфосфатемией, может происходить обызвествление базальных ганглиев. В хрусталике кальцификация может привести к катаракте.

У больных с гипокальциемией выявляются симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека

(сокращение мимических мышц при постукивании по коже лица в зоне проекции лицевого нерва кпереди от наружного слухового прохода) не слишком специфичен, так как он положителен почти в 10% случаев в отсутствие гипокальциемии. У новорожденных ложноположительный симптом Хвостека обнаруживается особенно часто. Симптом Труссо (тоническая судорога кисти при 3-минутном сдавливании руки манжеткой манометра, давление в которой поднимают чуть выше систолического) более специфичен, но его выявление менее удобно, и у детей эту пробу обычно не проводят. Классическим изменением ЭКГ при гипокальциемии является удлинение интервала QT (с учетом частоты сердечных сокращений). К другим возможным признакам относятся удлинение интервала ST , высокие остроконечные зубцы T , аритмии и блокада сердца. При гипокальциемии снижается сократимость миокарда и АД, что особенно часто наблюдается при сепсисе.

Диагностика. При сборе анамнеза особое внимание обращают на уровень кальция, фосфора и витамина D в диете ребенка. Некоторые формы гипокальциемии имеют семейный характер, и поэтому важно выяснить наличие эндокринных заболеваний в семейном анамнезе. В случаях панкреатита или синдрома распада опухоли причина гипокальциемии становится ясной без дополнительных диагностических исследований. Это справедливо для детей с сепсисом или полиорганной недостаточностью, находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Раннюю гипокальциемию новорожденных следует предполагать у недоношенных детей, при сахарном диабете у матери, внутриутробной задержке роста или трудных родах. Такая гипокальциемия очень распространена, и поиски каких-либо других ее причин нужны, как правило, лишь в случаях неэффективности обычного лечения или длительного сохранения низкой концентрации кальция. Однако такие неспецифические симптомы ранней гипокальциемии новорожденных, как судороги и сонливость, часто заставляют предполагать сепсис, внутричерепное кровоизлияние и менингит. Поздняя гипокальциемия новорожденных обычно ассоциируется с гиперфосфатемией, и лечение подбирают в соответствии с концентрацией фосфора в сыворотке крови (см. ниже). Как при ранней, так и поздней гипокальциемии новорожденных следует определять уровень магния в крови, по-

скольку коррекция гипокальциемии в таких случаях может потребовать повышения концентрации магния. При длительной гипокальциемии у новорожденных следует выяснить, не страдает ли мать гиперпаратиреозом. Последний может протекать бессимптомно, и поэтому концентрацию кальция в крови нужно определять и у матери. Кроме того, у ребенка необходимо провести рентгенографию грудной клетки; отсутствие тени тимуса или признаки врожденного порока сердца могут указывать на синдром Ди Джорджи.

За исключением ранней гипокальциемии новорожденных, большинство детей с неясной причиной гипокальциемии нуждаются в тщательном обследовании. Это касается и поздней гипокальциемии новорожденных, которая при использовании современных питательных смесей встречается столь редко, что должна иметь какую-то иную причину (например, чрезмерное потребление фосфора). Лабораторные исследования начинают с определения фосфора, щелочной фосфатазы, магния, ПТГ, азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Уровень 1,25-дигидроксивитамина D и 25-гидроксивитамина D позволяет разграничить причины авитаминоза D. 25-гидроксивитамин D снижен при дефиците витамина в диете, недостаточности солнечного освещения, нарушении всасывания или ускоренном метаболизме витамина. При витамин D-зависимом рахите типа I уровень 25-гидроксивитамина D нормален, тогда как содержание 1,25-дигидроксивитамина D снижено. При витамин D-зависимом рахите II типа, напротив, уровень 1,25-дигидроксивитамина D повышен. При авитаминозе D (если только дефицит 1,25-дигидроксивитамина D не обусловлен почечной недостаточностью) концентрация фосфора в крови обычно снижена. Напротив, у детей с гипопаратиреозом или псевдогипопаратиреозом уровень фосфора повышен. Кроме того, при авитаминозе D повышено содержание щелочной фосфатазы, а при гипопаратиреозе оно остается в норме или снижается. Низкий или даже нормальный уровень ПТГ на фоне гипокальциемии характерен для гипопаратиреоза, а высокий — для псевдогипопаратиреоза. Несоответственно низкий для данной концентрации кальция уровень ПТГ обнаруживается при сопутствующей гипомagneмией. Нормальный уровень магния в крови исключает гипомagneмию в качестве причины гипокальциемии.

Лечение. При симптомах гипокальциемии новорожденным дают глюконат кальция в дозе 100–200 мг/кг (1–2 мл 10% раствора, 9–18 мг элементарного кальция на 1 кг массы тела). Эти дозы можно повторять каждые 6–8 ч, пока уровень кальция в крови не стабилизируется. Глюконат кальция можно вводить и внутривенно путем непрерывной инфузии; его доза у новорожденных обычно составляет 500–750 мг/кг в сутки. Учитывая опасность гиперкальциемии, необходимо тщательно следить за концентрацией ионизированного кальция в сыворотке крови и, следовательно, постепенно уменьшать скорость введения кальция. Гипомагниемия, иногда сопровождающая раннюю гипокальциемию новорожденных, как правило, выражена слабо и быстро исчезает, но в некоторых случаях приходится вначале корректировать ее, так как без этого справиться с гипокальциемией не удастся. При ранней гипокальциемии новорожденных уровень кальция в крови обычно нормализуется через 1–3 дня. По возможности детей переводят на пероральный прием кальция; такую терапию продолжают примерно 1 нед. Хотя бессимптомная ранняя гипокальциемия у недоношенных детей обычно исчезает самопроизвольно, назначение кальциевых добавок подчас позволяет избежать внутривенного введения кальция. При невозможности энтерального питания кальций приходится вводить внутривенно.

Поздняя гипокальциемия новорожденных, по крайней мере частично, обусловлена сопутствующей гиперфосфатемией. Поэтому предпринимают попытки ограничить поступление фосфора в организм. Детская питательная смесь Semilac PM 60/40 содержит мало фосфора, но в ней мало и кальция. Поэтому при ее использовании необходимо добавлять кальций. Кальциевые добавки можно использовать и при кормлении ребенка обычными питательными смесями. В просвете кишки кальций связывает фосфор, снижая тем самым его всасывание.

Существуют жидкие препараты кальция, которые можно давать новорожденным. Начальную дозу глюконата кальция в 500–750 мг/кг в сутки делят на 4–6 приемов. Сироп глюконата кальция также дают 4–6 раз в сутки при начальной дозе 700–1000 мг/кг/сут.

Детям чуть постарше при симптомах гипокальциемии глюконат кальция можно вводить внутривенно в дозе 100–200 мг/кг в течение 5–10 мин.

Взрослая доза глюконата кальция для внутривенного введения составляет 1–3 г. В 10 мл 10% раствора содержится 1 г глюконата кальция, т. е. 94 мг элементарного кальция. При необходимости вводят дополнительные количества этого раствора. Некоторые больные нуждаются в непрерывном капельном введении кальция, обеспечивающем поддержание нужной его концентрации в крови.

После устранения симптомов гипокальциемии используют энтеральные препараты кальция. Жидкие препараты карбоната, глюбионата и глюконата кальция содержат соответственно 400, 64 и 90 мг элементарного кальция в 1 г. Начальная доза элементарного кальция в типичных случаях составляет 50 мг/кг/сут, и ее обычно делят на 3–4 приема. Для взрослых больных начальная суточная доза элементарного кальция составляет 1–3 г. У детей старшего возраста эффективны жевательные резинки с карбонатом кальция. Дозы энтеральных препаратов подбирают на основании определяемого уровня кальция в крови. Во многих случаях необходимо добавлять витамин D (см. ниже). Препараты кальция связывают фосфор в просвете кишки и снижают его всасывание. В тех случаях, когда гипокальциемия связана с гиперфосфатемией (при почечной недостаточности, синдроме распада опухоли и гипопаратиреозе), прием кальция внутрь показан, но в других ситуациях это может привести к развитию гипофосфатемии. Во избежание такого осложнения кальциевые добавки назначают в интервалах между кормлениями.

Внутривенное введение кальция требует осторожности и тщательного наблюдения за больными. Попадание кальция в ткани грозит их некрозом и обызвествлением; вводить кальций внутримышечно нельзя. Следует тщательно контролировать состояние периферической вены, через которую вводят кальций, и при возможности использовать центральную вену. Во время введения кальция необходимо непрерывно регистрировать АД и частоту сердечных сокращений. Высокая концентрация кальция угнетает активность синусового узла. Вначале это приводит к брадикардии, но может вызвать и остановку сердца. Постепенное или внезапное уменьшение частоты сердечных сокращений требует прекращения или снижения скорости инфузии кальция. Непрерывная регистрация ЭКГ особенно важна у больных, получающих дигоксин, поскольку внутривенное введение кальция повышает риск гликозидной интоксикации.

В некоторых случаях (например, при панкреатите или рабдомиолизе) полностью устранять гипокальциемию нельзя, так как по мере ликвидации основного заболевания происходит высвобождение кальция из комплексных соединений, что грозит гиперкальциемией. При наличии ацидемии в первую очередь (по возможности) следует корригировать именно гипокальциемию, поскольку устранение ацидемии сопровождается снижением уровня ионизированного кальция (из-за возрастания его связывания с альбумином). При почечной недостаточности диализ с высоким содержанием кальция в диализирующем растворе способствует коррекции и гипокальциемии, и метаболического ацидоза. Если причиной гипокальциемии служит гипомagneмия, необходимо нормализовать уровень магния. При синдроме голодных костей иногда требуется вводить не только кальций, но и фосфор и магний.

Многие больные с гипокальциемией нуждаются в витамине D. Детям, у которых его дефицит обусловлен недостаточным потреблением, нарушением всасывания или ускоренным распадом, назначают витамин D внутрь. Обычная доза при пищевом дефиците витамина D составляет примерно 5000 МЕ в сутки. Можно также однократно дать 600 000 МЕ. Большинство таких детей не нуждаются в длительном дополнительном приеме кальция, но их диета все же должна содержать достаточное количество кальция и фосфора. При нарушении всасывания витамина D требуются гораздо большие дозы витамина — 25 000–50 000 МЕ/сут. Иногда в таких случаях приходится вводить витамин D внутривенно или внутримышечно. При почечной недостаточности, витамине D-зависимом рахите типа I, гипопаратиреозе или псевдогипопаратиреозе образование 1,25-дигидроксивитамина D из 25-гидроксивитамина D снижено, в таких случаях помогает введение именно 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола). Начальные его дозы для детей составляют 0,01–0,08 мкг/кг/сут; обычная доза для взрослых — 0,25–1,0 мкг/сут.

При длительном лечении гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза необходимо следить за уровнем кальция в крови, чтобы не допустить гиперкальциемии. Поскольку в таких случаях существует опасность гиперкальциурии, грозящей нефролитиазом и нефрокальцинозом, важно следить и за уровнем кальция в моче. Тиазидные диуретики помогают снизить его содержание в моче.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемию подчас обнаруживают случайно при обычном биохимическом исследовании крови, поскольку она вообще встречается редко, а ее клинические проявления крайне неспецифичны. Однако в ряде клинических ситуаций следует предполагать ее наличие.

Как отмечалось выше, физиологическое значение имеет концентрация не общего, а ионизированного кальция в крови. Поэтому при гипоальбуминемии и нормальном уровне общего кальция гиперкальциемия может остаться незамеченной. «Золотым стандартом» при обследовании детей с нарушениями обмена кальция является определение концентрации именно ионизированного кальция.

Этиология и патофизиология. Уровень кальция в крови зависит от ПТГ, витамина D, поступления кальция в организм и его экскреции почками, и гиперкальциемия может быть следствием нарушения любой из этих систем. Огромное количество кальция содержится в костях, и усиленная его мобилизация также может стать причиной гиперкальциемии. В основе гиперкальциемии могут лежать и многие другие механизмы (бокс 110.7).

Ряд заболеваний сопровождается *первичным гиперпаратиреозом* (см. гл. 163). Избыток ПТГ обуславливает гиперкальциемию за счет ускорения синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, мобилизации кальция из костей и торможения почечной экскреции кальция. ПТГ увеличивает экскрецию фосфата почками, приводя к гипофосфатемии. Спорадические аденомы паращитовидных желез встречаются у взрослых гораздо чаще, чем у детей. Аденомы могут быть частью наследственных заболеваний, таких как семейный гиперпаратиреоз типа I и II или множественная эндокринная неоплазия типа I и II.

Гиперпаратиреоз новорожденных — тяжелое, угрожающее жизни заболевание. Большинство случаев обусловлено нарушением функции кальциевых рецепторов в клетках паращитовидных желез. Железы перестают реагировать на изменение внеклеточной концентрации кальция, а секреция ПТГ продолжается, несмотря на повышение уровня кальция в крови. Это заболевание наследуется как аутосомно-рецессивный признак. У обоих родителей имеется лишь по одному дефекту кальциевого рецептора, и поэтому заболевание у них протекает

◆ Бокс 110.7. Причины гиперкальциемии

Избыток ПТГ

Первичный гиперпаратиреоз

- спорадическая аденома
- семейный гиперпаратиреоз типа I (MIM 145000)
- множественная эндокринная неоплазия типа I (MIM 131100)
- множественная эндокринная неоплазия типа II (MIM 171400)
- семейный гиперпаратиреоз типа II (MIM 145001)
- мутация кальциевого рецептора (MIM 239200)

Преходящий вторичный гиперпаратиреоз новорожденных

Третичный гиперпаратиреоз

Избыток витамина D

Гипервитаминоз D

Некроз подкожной жировой клетчатки

Саркоидоз

Гранулематозы (например, туберкулез и грибковые инфекции)

Лимфомы

Избыточное поступление кальция в организм

Кальциевые добавки

Ятрогенные причины (например, полное парентеральное питание)

Усиленная реабсорбция кальция в почках

Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия (MIM 145980)

Тиазидные диуретики

Высвобождение кальция из костей

Тиреотоксикоз

Гипервитаминоз A

Паранеопластические синдромы

- эктопическая секреция ПТГ
- ПТГ-подобный пептид
- метастазы в кости
- прочие факторы

Длительная неподвижность

Почечная остеодистрофия

- остеомаляция
- алюминиевая интоксикация

Прочие

Синдром Вильямса (MIM 194050)

Гипофосфатемия

Феохромоцитомы

Надпочечниковая недостаточность

Восстановительная фаза рабдомиолиза

Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена (MIM 156400)

Гипофосфатазия (MIM 241500)

в легкой форме, проявляясь доброкачественной гиперкальциемией (см. ниже описание семейной гипокальциурической гиперкальциемии). Транзи-

торный вторичный гиперпаратиреоз развивается у новорожденных в случаях гипокальциемии у матери (обычно вследствие гипопаратиреоза). Гипокальциемия у матери приводит к снижению уровня кальция у плода, в результате чего у него и развивается вторичный гиперпаратиреоз. Это замедляет рост плода, вызывает у него деминерализацию костей и даже переломы. Иногда вторичный гиперпаратиреоз новорожденных проявляется только гиперкальциемией. По мере нормализации функции паращитовидных желез (через несколько дней или недель) гиперкальциемия исчезает.

Третичный гиперпаратиреоз развивается при прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза до возникновения функциональной автономии или аденомы паращитовидных желез. Точный механизм остается неясным, но зависимость развития третичного гиперпаратиреоза от длительной активности паращитовидных желез не вызывает сомнений. У детей это состояние чаще всего наблюдается при ХПН из-за недостаточности 1,25-дигидроксивитамина D. Третичный гиперпаратиреоз иногда возникает и у детей с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, когда обогащение диеты фосфатом с лечебной целью приводит к снижению всасывания кальция и тем самым к активации паращитовидных желез. При третичном гиперпаратиреозе часто необходима паратиреоэктомиа.

Гиперкальциемия возможна и при крайне *высоком потреблении витамина D*. Секреция ПТГ в таких случаях соответственно угнетена, тогда как содержание фосфора в крови повышено, поскольку витамин D усиливает всасывание фосфата в кишечнике, а экскреция фосфата из-за недостаточности ПТГ снижается. Гиперкальциемия при гипервитаминозе D обычно сохраняется в течение нескольких недель и месяцев, так как этот витамин выводится и разрушается очень медленно. Лечение сводится к отмене витамина D и применению диеты с низким содержанием кальция. Особенно показаны глюкокортикоиды, поскольку они препятствуют действию витамина D на кости и кишечник и снижают уровень 1,25-дигидроксивитамина и 25-гидроксивитамина D в крови.

У новорожденных может развиваться *некроз подкожной жировой клетчатки* (см. т. 4, гл. 370). Обычно это наблюдается у доношенных детей, перенесших в родах асфиксию или травму, на 1–2-й неделе после рождения. На коже появляются красновато-фиолетовые пятна, под которыми прощупываются

плотные узелки или бляшки. Чаще всего поражаются щеки, ягодицы, спина и бедра. В биоптатах кожи находят некроз жира и инфильтраты, содержащие гигантские многоядерные клетки. Уровень ПТГ снижен. Гиперкальциемию относят на счет избытка 1,25-дигидроксивитамина D, продуцируемого, вероятно, макрофагами, которые инфильтрируют участки некроза жира. По-видимому, это сходно с тем, что происходит при саркоидозе (см. ниже).

Почти у 40% больных с *саркоидозом* развивается гиперкальциурия, и у меньшего процента — гиперкальциемия. В основе этого лежит продукция 1,25-дигидроксивитамина D легочными макрофагами. В них присутствует 1 α -гидроксилаза, превращающая 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D. Поскольку для образования последнего необходим предшественник — 25-гидроксивитамин D, гиперкальциемия возникает периодически, чаще в летние месяцы (когда под влиянием солнечного света в коже образуется витамин D). Подобно этому, гиперкальциемию провоцирует и прием витамина D *внутри*. Гиперкальциурия может приводить к нефрокальцинозу и нефролитиазу. Терапия сводится к ограничению витамина D и времени пребывания на солнце. Применяют и кортикостероиды. При других гранулематозных заболеваниях, например туберкулезе и грибковой инфекции легких, гиперкальциемия встречается реже. Болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы также сопровождаются эктопической продукцией 1,25-дигидроксивитамина D.

К гиперкальциемии может приводить *чрезмерное потребление кальция*, особенно при нарушении его экскреции почками. Подавление синтеза 1,25-дигидроксивитамина D в таких условиях снижает всасывание кальция, но существует и пассивное его всасывание, не требующее витамина D, и оно пропорционально количеству кальция, поступающего в кишечник. При внутривенном введении кальция, как это имеет место при полном парентеральном питании, компенсаторное торможение всасывания не имеет значения и риск ятрогенной гиперкальциемии возрастает.

В основе *семейной гипокальциурической гиперкальциемии*, наследуемой аутосомно-доминантно, лежит мутация гена кальциевого рецептора. Дефектными оказывается 50% кальциевых рецепторов в парацитовидных железах, которые не способны реагировать на нормальную концентрацию

кальция в крови и продолжают секретировать ПТГ. Однако уже при небольшом повышении уровня кальция сигнал, опосредуемый сохранившимися кальциевыми рецепторами, снижает секрецию ПТГ. У отдельных больных она все же может быть слегка повышенной. Кроме того, дефект кальциевых рецепторов в почках приводит к тому, что они воспринимают нормальную концентрацию кальция в крови как низкую, в результате реабсорбция кальция в почечных канальцах усиливается. Уровень кальция в моче может быть очень низким; у большинства больных отношение кальций/креатинин в моче падает ниже 0,01 мг/мг. При семейной гипокальциурической гиперкальциемии данный показатель ниже, чем при первичном гиперпаратиреозе (аденоме парацитовидных желез), и его определение позволяет дифференцировать эти состояния. Среди других лабораторных показателей следует отметить нормальный уровень 1,25-дигидроксивитамина D и сниженный (или на нижней границе нормы) уровень фосфора в крови. Поскольку степень повышения концентрации кальция в крови невелика, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — доброкачественное состояние, не требующее лечения. Для новорожденных, унаследовавших дефект кальциевого рецептора от обоих родителей, характерен тяжелый гиперпаратиреоз (см. выше). В некоторых случаях семейной гипокальциурической гиперкальциемии у новорожденных наблюдаются типичные изменения костей и повышенный уровень ПТГ; гиперкальциемия может быть от слабой до умеренной. Однако, в отличие от гомозигот, она не бывает тяжелой. Изменения костей исчезают самопроизвольно, и паратиреоидэктомия не требуется.

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию кальция. В отсутствие других нарушений кальциевого обмена эти средства могут вызывать некоторое повышение концентрации кальция в крови, но не гиперкальциемию. Однако при гиперпаратиреозе или высоком потреблении витамина D тиазидные диуретики провоцируют явную гиперкальциемию.

Тиреоидные гормоны прямо стимулируют резорбцию костной ткани. Гиперкальциемия при тиреотоксикозе сопровождается снижением уровня ПТГ, повышением содержания фосфора и щелочной фосфатазы. Другой редкой причиной гиперкальциемии вследствие усиления резорбции костей является *интоксикация витамином А*. В таких

случаях отменяют прием витамина, вводят большее количество жидкости и назначают глюкокортикоиды.

В основе усиленной резорбции костной ткани при *злокачественных опухолях* лежат различные механизмы. Некоторые опухоли прорастают в кости, разрушая их. Другие секретируют ПТГ-подобный пептид, обладающий тем же действием, что и ПТГ, но в норме выполняющий лишь функцию местного гормона. В ряде случаев опухолевые клетки вырабатывают такое количество этого вещества, что может оказать системное действие. Диагностические системы определения ПТГ не улавливают ПТГ-подобный пептид, и поэтому следует использовать специфические методы его определения. Содержание фосфора и ПТГ в крови в таких случаях снижено, а уровень 1,25-дигидроксивитамина D (в отличие от ситуации при гиперпаратиреозе) остается нормальным. Еще один механизм паранеопластической гиперкальциемии — появление факторов, стимулирующих активность остеокластов.

При таких повреждениях, как переломы ног, травмы спинного мозга и ожоги, у детей может развиваться *гиперкальциемия от длительной неподвижности*. В этих случаях также усиливается резорбция костной ткани, в силу чего плотность костей снижается. После переломов ног, требующих вытяжения, гиперкальциемия обычно возникает через 1–3 нед., после повреждений спинного мозга — на 4–8-й неделе, но иногда раньше или позже. Чаще наблюдается изолированная гиперкальциемия, которая может приводить к нефрокальцинозу, почечной недостаточности или образованию камней в почках. Уровень ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D соответственно снижается, а содержание фосфора в крови часто несколько возрастает. В силу более высокой скорости обновления костной ткани у детей (особенно подростков) гиперкальциемия от длительной неподвижности развивается чаще, чем у взрослых.

У некоторых больных с *почечной недостаточностью* кости теряют способность поглощать кальций. Это может быть следствием отложения алюминия в костях, хотя в настоящее время чаще наблюдается в отсутствие алюминиевой интоксикации — так называемая апластическая остеопатия.

В основе *синдрома Вильямса* лежит делеция участка хромосомы 7 (см. т. 1, гл. 48 и т. 5, п. 521.5). Это обуславливает синдром генных последовательностей, при котором отсутствуют многие

гены. Такая делеция обычно бывает новой, т. е. у родителей отсутствует. Большинство больных детей несколько отстают в психомоторном развитии. Для старших детей и взрослых характерна общительность и возбудимость. Особенности строения лица у маленьких детей включают припухлость вокруг глаз, уплощенную переносицу, вывернутые ноздри, удлинённый губной желобок, открытый рот и толстые щеки («лицо эльфа»). У более старших детей и взрослых лицо более удлинено, губы толще, а припухлости вокруг глаз и полнота щек выражены слабее. Наиболее частый порок сердца — надклапанный стеноз аорты, которым страдают около $1/3$ больных. Нередко имеется также сужение легочных, почечных и мозговых артерий. Сердечно-сосудистая патология связана, вероятно, с отсутствием гена эластина. Генетика и патофизиология гиперкальциемии в этих случаях остаются неясными. Гиперкальциемия при синдроме Вильямса обычно выявляется уже у новорожденных, но через пару лет исчезает самопроизвольно. Иногда она встречается и в более позднем возрасте.

Причиной гиперкальциемии может быть *низкий уровень фосфора* в сыворотке крови. Механизм, по-видимому, следующий: гипофосфатемия активирует почечную 1α -гидроксилазу и образование 1,25-дигидроксивитамина D, который в свою очередь стимулирует всасывание кальция в кишечнике. Кроме того, фосфат необходим для минерализации костей, при его дефиците нарушается процесс отложения кальция в костной ткани. Такая ситуация встречается при грудном вскармливании новорожденных с низкой массой тела, поскольку в грудном молоке мало фосфата. При феохромоцитоме и первичной надпочечниковой недостаточности иногда также развивается гиперкальциемия, но механизм ее неизвестен. Глюкокортикоиды устраняют это осложнение.

Гиперкальциемия при *остром рабдомиолизе* является следствием гиперфосфатемии. Фосфат образует комплексы с кальцием, которые откладываются в поврежденных тканях. Это приводит к повышению секреции ПТГ и усиленному образованию 1,25-дигидроксивитамина D. Высвобождение кальция из тканей в восстановительной стадии болезни и обуславливает гиперкальциемию. Повышенный уровень 1,25-дигидроксивитамина D усугубляет ее. Осторожное лечение начальной гипокальциемии может предупредить или ослабить последующую гиперкальциемию.

При *метафизарной хондродисплазии, тип Янсена*, наряду с другими клиническими проявлениями иногда развивается гиперкальциемия из-за дефекта рецепторов ПТГ (см. т. 1, гл. 94). Рецепторы ПТГ при этом заболевании конститутивно активны и посылают сигнал, как если бы они были связаны с ПТГ, что имитирует эффект ПТГ в почках и костях. Поэтому, несмотря на низкую концентрацию ПТГ, возникают отклонения, типичные для гиперпаратиреоза: некоторое уменьшение уровня фосфора и повышение уровня 1,25-дигидроксивитамина D и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

При *младенческой форме гипофосфатазии* у больных в первое полугодие жизни развивается рахит и они могут отставать в развитии (см. т. 1, гл. 104). Гиперкальциемия в таких случаях встречается очень часто, а сопровождающая ее гиперкальциурия может стать причиной нефрокальциноза. Для таких больных характерен низкий уровень щелочной фосфатазы. Содержание фосфора в крови остается нормальным.

Клинические проявления. Признаки и симптомы гиперкальциемии зависят от ее степени, которая может быть легкой (уровень кальция менее 12 мг%), умеренной (12–15 мг%) и тяжелой (более 15 мг%). Легкая и умеренная гиперкальциемия нередко протекает бессимптомно и диагностируется при случайном определении уровня кальция. Частые проявления гиперкальциемии перечислены в боксе 110.8. Дети плохо сосут грудь, отстают в развитии, и у них возникает рвота. Тяжелая гиперкальциемия может стать причиной смерти. Особые опасения вызывают желудочковые аритмии. Психические симптомы включают спутанность сознания, дезориентацию, депрессию, психоз и/или галлюцинации. Полиурия обусловлена вторичным ННД (см. т. 5, гл. 661). Большая потеря воды с мочой, особенно в сочетании с рвотой или ограниченным потреблением жидкости, у многих больных приводит к обезвоживанию. Это усугубляет гиперкальциемию и увеличивает риск почечной недостаточности и образования камней в почках. ННД может сопровождаться и гипернатриемией.

В типичных случаях кальций откладывается в мозговом веществе почек, но иногда и в корковом. УЗИ и КТ обнаруживают нефрокальциноз, но ни один из этих методов не обладает достаточной чувствительностью, чтобы выявить менее тяжелые повреждения.

◆ Бокс 110.8. Клинические проявления гиперкальциемии

Желудочно-кишечный тракт

- Тошнота и рвота
- Вялое сосание
- Отставание в развитии
- Запор
- Боль в животе
- Панкреатит
- Язва желудка

Сердечно-сосудистая система

- Артериальная гипертония
- Депрессия интервала QT
- Аритмии

Центральная нервная система

- Сонливость
- Снижение тонуса мышц
- Психические расстройства
- Кома

Почки

- Полиурия и обезвоживание
- Гипернатриемия
- Почечная недостаточность
- Нефролитиаз

Гиперкальциемия может стать причиной панкреатита. В таких случаях во время лечения необходимо следить за уровнем кальция в крови, поскольку гипокальциемический эффект панкреатита может маскировать истинную степень гиперкальциемии.

Некоторые проявления гиперкальциемии обусловлены исходной патологией. Поскольку ПТГ усиливает почечную экскрецию оснований, при гиперпаратиреозе обычно имеется легкий метаболический ацидоз. Напротив, для большинства других больных характерен метаболический алкалоз, обусловленный высвобождением щелочных соединений из костей и прямым действием гиперкальциемии на почки, приводящим к задержке оснований. ПТГ также усиливает экскрецию фосфата почками, способствуя развитию гипофосфатемии. Другие возможные осложнения гиперкальциемии включают дистальноканальцевый ацидоз, почечную потерю соли, гипوماгниемию и гипокалиемию.

Диагностика. При сборе анамнеза особое внимание обращают на потребление кальция, исходные заболевания, функцию почек и применяемые лекарственные средства, в том числе витамины. Большое значение имеет возраст больного. У грудных детей следует подозревать некроз подкожного жира и синдром Вильямса, так как гипер-

кальциемия бывает начальным проявлением этого синдрома. Лабораторные исследования включают определение электролитов, азота мочевины, креатинина, фосфора, ПТГ в сыворотке крови, экскреции кальция, фосфора и креатинина с мочой (для расчета отношения кальций/креатинин и оценки канальцевой реабсорбции фосфора), а также уровня 25-гидроксивитамина D. При подозрении на злокачественную опухоль целесообразно определять содержание ПТГ-подобного пептида. Окончательный диагноз синдрома Вильямса требует проведения гибридизации *in situ* с применением флюоресцентных зондов для делецированного участка хромосомы 7.

Лечение. Лечение зависит от тяжести гиперкальциемии и от исходного заболевания. Из-за полиурии многие больные с ННД, недостаточным потреблением жидкости и/или рвотой оказываются обезвоженными. Введение большого количества жидкости снижает уровень кальция в крови и устраняет преренальную острую почечную недостаточность. Повышение диуреза при этом сопровождается усиленным выведением натрия. Поэтому при введении физиологического раствора необходимо исключить возможность перегрузки объемом (особенно при нарушении функции почек или исходных заболеваниях сердца). Петлевые диуретики усиливают экскрецию кальция с мочой и при высокой скорости внутривенного введения жидкости поддерживают достаточный диурез. Эти средства начинают вводить после устранения обезвоживания. Высокая скорость введения жидкости в сочетании с усилением диуреза под действием петлевых диуретиков может приводить к различным нарушениям электролитного обмена. Поэтому необходимо следить за уровнем в сыворотке крови не только кальция, но и натрия, калия, бикарбоната, магния.

При легкой или умеренной гиперкальциемии обычно достаточно вводить физиологический раствор без петлевых диуретиков. В более тяжелых случаях приходится использовать другие средства. Глюкокортикоиды тормозят всасывание кальция в кишечнике, блокируя действие 1,25-дигидроксивитамина D. Они также снижают уровень 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D. Обычная доза преднизона составляет 1 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды особенно эффективны в тех случаях, когда основную роль в патогенезе гиперкальциемии играет витамин D (при некрозе подкожного жира и интоксикации этим витамином).

Снижение уровня кальция, подчас очень резкое, обычно происходит уже через 24–72 ч. При некоторых злокачественных опухолях глюкокортикоиды прямо вызывают гибель опухолевых клеток. Кроме того, при некоторых формах рака глюкокортикоиды тормозят резорбцию костной ткани. Эти соединения особенно эффективны при гиперкальциемии, связанной с саркоидозом, поскольку воздействуют и на основное заболевание.

Кальцитонин снижает уровень кальция в крови, угнетая резорбцию костей. Он также усиливает экскрецию кальция с мочой, хотя этот механизм имеет меньшее значение. Главные преимущества кальцитонина заключаются в отсутствии побочных эффектов и быстром проявлении эффекта (нередко уже через 2–4 ч). Однако под влиянием кальцитонина уровень кальция снижается меньше чем на 3 мг%, и у больных может развиться резистентность к этому гормону. Глюкокортикоиды или изменение режима введения кальцитонина иногда восстанавливают чувствительность к нему. Очень эффективны дифосфонаты. Действуя на остеокласты, они тормозят резорбцию костей. При тяжелой гиперкальциемии проводят гемодиализ с практически полным отсутствием кальция в диализирующем растворе; уровень кальция в крови при этом падает очень быстро. Гемодиализ особенно показан больным с острой или хронической почечной недостаточностью, у которых снижено выведение кальция с мочой. Лечение хронической гиперкальциемии предусматривает соблюдение диеты с низким содержанием кальция и витамина D.

Тяжелый гиперпаратиреоз у новорожденных требует экстренной паратиреоидэктомии. При саркоидозе эффективны глюкокортикоиды, которые не только блокируют действие витамина D на всасывание кальция в кишечнике, но и тормозят эктопическую продукцию витамина D макрофагами (см. т. 3, гл. 223). Лечебное действие при саркоидозе оказывает также кетоконазол и хлорохин. Эти вещества угнетают ферментную систему цитохрома P450, необходимую для превращения 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Наконец, при саркоидозе применяют и фосфат целлюлозы, который связывает кальций в кишечнике, препятствуя его всасыванию. Гиперкальциемия при тиреотоксикозе исчезает после излечения основного заболевания. Подобно этому, лечение первичной надпочечниковой недостаточности устраняет сопутствующую ей гиперкальциемию.

110.6. МАГНИЙ

Метаболизм магния

Содержание в организме и физиологическая функция. Магний по количеству занимает 4-е место среди катионов, присутствующих в организме, и 3-е — среди наиболее важных внутриклеточных катионов (см. рис. 110.3). От 50 до 60% магния содержится в костях, и $\frac{1}{3}$ этого количества представляет собой обменивающийся фонд, пополняющий содержание магния во внеклеточном пространстве. Бо, льшая часть магния внутри клеток связана с белками и другими отрицательно заряженными молекулами (например, аденозинтрифосфат — АТФ), и лишь 25% может поступать в плазму. Наиболее богаты магнием клетки мышц и печени, характеризующиеся более высокой скоростью основного обмена.

В норме концентрация магния в плазме составляет 1,5–2,3 мг% (1,2–1,9 мэкв/л, или 0,62–0,94 ммоль/л). В США уровень магния измеряют в мг%, но для сопоставления с результатами исследований в других странах необходим перевод в другие единицы (см. табл. 110.1). У новорожденных концентрация магния в плазме несколько выше, чем у старших детей и взрослых. Во внеклеточной жидкости присутствует лишь 1% всего магния организма (60% находится в ионизированном состоянии, 15% — в форме комплексов, 25% связано с белками).

Магний — необходимый кофактор сотен ферментов. Он играет важную роль в стабилизации клеточных мембран и нервной проводимости. Действие АТФаз, циклаз и киназ на АТФ и гуанозинтрифосфат (ГТФ) также требует участия магния.

Потребление. В кишечнике всасывается 30–50% поступающего магния. Большие его количества содержатся не только в зеленых овощах, злаках, орехах, мясе и жесткой воде, но и во многих других пищевых продуктах. В грудном молоке его концентрация составляет примерно 35 мг/л, в детских питательных смесях — 40–70 мг/л. Всасывание магния происходит главным образом в тонкой кишке, но регуляция этого процесса изучена плохо. Значительную роль играет пассивный транспорт. В присутствии веществ, образующих комплексы с магнием (жирные кислоты, пищевые волокна, фитат, фосфат и оксалат), а также при усилении перистальтики или в присутствии кальция его

всасывание уменьшается. Витамин D и ПТГ хотя и слабо, но все же усиливают его всасывание. Усиление всасывания магния при уменьшении его потребления обеспечивается, вероятно, насыщаемой системой активного транспорта. Однако при полном прекращении приема магния сохраняются облигатные его потери через кишечник.

Экскреция. Обмен магния регулируется в основном путем его экскреции почками. Определенной гормональной системы регуляции этого процесса не существует, хотя ПТГ несколько увеличивает реабсорбцию магния в почечных канальцах. Около 15% магния реабсорбируется в проксимальных канальцах и 70% — в толстой части восходящего отдела петли Генле. У новорожденных реабсорбция в проксимальных канальцах может быть большей. При повышении концентрации магния в крови его реабсорбция в петле Генле уменьшается, что свидетельствует о наличии здесь механизма активного транспорта. Примерно 5–10% фильтруемого магния реабсорбируется в дистальных канальцах. При гипомагниемии реабсорбция магния в петле Генле и дистальных канальцах увеличивается.

Гипомагниемия

Гипомагниемия относительно часто встречается у госпитализированных больных, хотя в большинстве случаев остается бессимптомной. Поскольку при обычных анализах крови уровень магния определяют далеко не всегда, выявление гипомагниемии требует особой внимательности.

Этиология и патофизиология. Главной причиной гипомагниемии является потеря магния через ЖКТ и почки (бокс 110.9). При *поносе* со стулом выделяется до 200 мг/л магния; тогда как его концентрация в желудке составляет только 15 мг/л и может быть еще меньше. Потери магния при стеаторее обусловлены образованием магниевых солей жирных кислот; ограничение приема жира уменьшает эти потери.

Первичная кишечная гипомагниемия со вторичной гипокальциемией, обусловленная нарушением всасывания магния, — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором дефектный ген локализован на хромосоме 9. У новорожденных в возрасте 2–8 нед. вследствие тяжелой гипомагниемии (уровень магния в крови 0,2–0,8 мг%) и вторичной гипокальциемии развиваются судороги, тетания, тремор или беспокойство.

Почечные потери магния могут быть связаны с введением лекарственных средств, которые непосредственно поражают канальцы. Экскреция магния резко усиливается при введении амфотерицина (в этих случаях возрастает потеря и других электролитов, особенно калия) и цисплатина. Аналогичным, но гораздо более слабым эффектом обладают петлевые и, особенно, тиазидные диуретики. В то же время калийсберегающие диуретики уменьшают потери магния. Осмотически активные вещества, такие как маннитол, глюкоза при сахарном диабете или мочевины в восстановительной стадии острого канальцевого некроза, увеличивают потери магния с мочой. Внутривенное введение жидкости, повышая внутрисосудистый объем, снижает реабсорбцию натрия и воды в почках, при этом нарушается и реабсорбция магния. Гиперкальциемия тормозит реабсорбцию магния в петле Генле, но при семейной гиперкальциурической гиперкальциемии или гиперкальциемии, обусловленной приемом лития, этого не происходит.

Почечная потеря магния возрастает при ряде редких наследственных заболеваний. Наиболее часто встречаются аутосомно-рецессивные синдромы Гительмана и Бартера (см. т. 5, гл. 662). В основе синдрома Гительмана, который почти всегда сопровождается гипомагниемией, лежит дефект чувствительного к тиазиду Na/Cl-котранспортера в дистальных канальцах. При синдроме Бартера, который может быть следствием мутаций, по меньшей мере, трех разных генов, гипомагниемия встречается редко и связана обычно с дефектом хлоридных каналов на базолатеральной мембране канальцев. При обоих заболеваниях развивается гипокалиемический метаболический алкалоз, но если при синдроме Гительмана наблюдается гипокальциурия, то при синдроме Бартера развиваются гиперкальциурия и вторичный нефрокальциноз. Гипомагниемия в обоих случаях выражена слабо и протекает бессимптомно, хотя иногда приводит к тетании.

Аутосомно-рецессивная семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (синдром Михеллиса–Кастрилло) обусловлена мутациями гена парацеллина-1; кодируемый им белок локализуется в плотных контактах клеток петли Генле (толстой части ее восходящего отдела). Больные теряют с мочой большие количества магния и кальция, и у них возникают вторичная гипомагниемия и нефрокальциноз. Уровень каль-

◆ Бокс 110.9. Причины гипомагниемии

Желудочно-кишечные расстройства

Понос

Отсасывание содержимого желудка через назогастральный зонд или рвота

Неспецифический язвенный колит или болезнь Крона

Целиакия

Муковисцидоз

Идиопатическая кишечная лимфангиэктазия

Резекция или анастомозы тонкой кишки

Панкреатит

Дефицит белка и калорий

Первичная кишечная гипомагниемия со вторичной гипокальциемией (MIM 602014)

Нарушения функции почек

Лекарственные средства: амфотерицин, цисплатин, циклоспориин, петлевые диуретики, маннитол, пентамидин, аминогликозиды, тиазидные диуретики

Сахарный диабет

Острый канальцевый некроз (восстановительная стадия)

Постобструктивная нефропатия

Хронические заболевания почек: интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, почечный трансплантат

Гиперкальциемия

Внутривенное введение жидкости

Первичный гиперальдостеронизм

Наследственные заболевания

- синдром Гительмана (MIM 263800)

- синдром Бартера (MIM 602023)

- семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (MIM 603959)

- аутосомно-рецессивный почечный магнийтеряющий синдром (MIM 248250)

- аутосомно-доминантный почечный магнийтеряющий синдром (MIM 154020)

- аутосомно-доминантный гипопаратиреоз (MIM 601198/601199)

- митохондриальные болезни

Прочие

Низкое потребление магния

Синдром голодных костей

Введение инсулина

Панкреатит

Внутриутробная задержка роста

Сахарный диабет у матери

Обменное переливание крови

ция в крови остается нормальным. У детей часто развивается ХПН. Нередко образуются камни в почках, возникает инфекция мочевых путей и гематурия. К другим проявлениям этого синдрома

относятся повышение уровня ПТГ, тетания, судороги, гиперурикемия, снижение зрения, полиурия и полидипсия. Аутосомно-рецессивный почечный магниотеряющий синдром без гиперкальциурии встречается гораздо реже, и его генетическая основа остается неизвестной.

В основе *аутосомно-доминантного почечного магниотеряющего синдрома* лежит доминантно-негативная мутация гена, кодирующего γ -субъединицу Na^+, K^+ -АТФазы. Синдром характеризуется гипомагниемией, повышенной потерей магния с мочой, гипокальциурией и нормокальциемией. У больных иногда возникают судороги, но в большинстве случаев симптомы отсутствуют, несмотря на снижение уровня магния в крови до 0,8–1,5 мг%. Причиной аутосомно-доминантного гиперпаратиреоза служит активирующая мутация гена кальциевого рецептора; в почках эти рецепторы реагируют и на уровень магния. Мутантные рецепторы передают сигналы о повышенном содержании магния и кальция даже при нормальном уровне этих электролитов, что и приводит к усиленному выведению последних с мочой. Секреция ПТГ остается низкой даже при гипокальциемии. Иногда тяжелая гипомагниемия, связанная с почечной потерей магния, сопровождается митохондриальными болезнями.

Низкое потребление магния редко приводит к гипомагниемии, хотя она и встречается у госпитализированных детей, получающих только парентеральное питание без магния. При **синдроме голодных костей**, который чаще всего развивается после паратиреоидэктомии по поводу гиперпаратиреоза, магний перемещается из плазмы в кости. Усиление процессов костеобразования приводит также к гипокальциемии и гипофосфатемии. Аналогичная ситуация возникает и в *фазе восстановления после белково-калорийной недостаточности*. Ускоренная утилизация магния в процессе увеличения числа клеток истощает его ограниченные запасы. Инсулин стимулирует поглощение магния клетками, а при *диабетическом кетоацидозе*, при котором общий магний в организме низок из-за осмотической его потери, гипомагниемия встречается редко. При *панкреатите* магний и кальций связываются жирными кислотами в очагах некроза жировой ткани, что и приводит к гипомагниемии и гипокальциемии.

Транзиторная гипомагниемия новорожденных, которая иногда бывает идиопатической, чаще наблюдается в случае сахарного диабета у матери.

Вероятно, это следствие снижения уровня магния у матери. Действительно, и другие заболевания матери, сопровождающиеся повышенной потерей магния, увеличивают риск гипомагниемии у новорожденных. Гипомагниемия встречается у детей с внутриутробной задержкой роста. Она может также развиваться у новорожденных после обменного переливания крови, что объясняется связыванием магния присутствующим в переливаемой крови цитратом (см. т. 1, гл. 46).

Клинические проявления. Гипомагниемия нарушает секрецию ПТГ паращитовидными железами и ослабляет реакцию тканей на этот гормон, приводя к вторичной гипокальциемии (см. бокс 110.6). Концентрация кальция в крови обычно снижается лишь при падении уровня магния ниже 0,7 мг%. Основные проявления гипомагниемии (тетания, симптомы Хвостека и Труссо, судороги) обусловлены именно гипокальциемией. Однако при тяжелой гипомагниемии эти же признаки и симптомы могут иметь место и на фоне нормальной концентрации кальция в крови. Хроническая гипокальциемия вследствие гипомагниемии редко становится причиной рахита.

Многие причины гипомагниемии приводят и к гипокалиемии. Однако и сама по себе гипомагниемия может усиливать почечную потерю калия, которую удастся устранить только коррекцией уровня магния. Изменения ЭКГ при гипомагниемии включают уплощение зубца Т и удлинение сегмента ST. Аритмии почти всегда возникают лишь на фоне исходных заболеваний сердца.

Диагностика. Причины гипомагниемии обычно становятся ясными уже при оценке клинического состояния больного. При обследовании детей необходимо выяснить, нет ли у них желудочно-кишечных и почечных заболеваний, потребляют ли они достаточное количество магния и, особенно, получают ли они лекарственные средства, которые могли бы усиливать экскрецию магния. В неясных случаях отличить почечные причины гипомагниемии от внепочечных помогает определение магния в моче. Фракционную экскрецию магния рассчитывают по формуле:

$$\text{ФЭ}_{\text{Mg}} = (\text{M}_{\text{Mg}} \times \text{П}_{\text{кр}}) / ([0,7 \times \text{П}_{\text{Mg}}] \times \text{M}_{\text{кр}}) \times 100,$$

где ФЭ_{Mg} — фракционная экскреция магния, M_{Mg} — концентрация магния в моче, $\text{П}_{\text{кр}}$ — концентрация креатинина в плазме, П_{Mg} — концентрация магния в плазме, $\text{M}_{\text{кр}}$ — концентрация креатинина в моче.

Концентрацию магния в плазме умножают на 0,7, потому что около 30% магния связано с альбумином и не фильтруется в почечных клубочках.

Фракционная экскреция магния с возрастом не меняется, но зависит от его концентрации в крови. У детей с нормальным уровнем магния она колеблется от 1 до 8%. При внепочечной потери магния этот показатель ниже 2%, так как почки в таких условиях задерживают магний. При почечной же потери фракционная экскреция магния оказывается непропорционально высокой; она почти всегда превышает 4%, а часто и 10%. Определения нельзя проводить во время инфузии магния, поскольку острое повышение его концентрации в крови увеличивает и его экскрецию с мочой. Почечные потери магния можно оценивать и по его уровню в суточной моче, а также по соотношению магния и креатинина в моче. Однако эти показатели зависят от возраста.

О генетических причинах повышенной экскреции магния судят на основании уровня других электролитов в крови и моче. У детей с синдромами Гительмана и Бартера гипокалиемия сопровождается метаболическим алкалозом.

Лечение. При тяжелой гипомагниемии магний вводят парентерально. Применяют сульфат магния в дозе 25–30 мг/кг (0,05–0,1 мл/кг 50% раствора, 2,5–5 мг/кг элементарного магния). Раствор вводят путем медленной внутривенной инфузии (новорожденным обычно вводят внутримышечно). При усилении потливости, покраснении или ощущении жара скорость инфузии следует уменьшить. Часто указанные дозы вводят повторно через каждые 6 ч (новорожденным — через 8–12 ч). Всего вводят 2–3 дозы, а затем повторно определяют концентрацию магния в крови. При почечной недостаточности применяют меньшие дозы.

Для длительного лечения обычно используют энтеральные препараты магния: глюконат (5,4 мг элементарного магния в 100 мг), оксид (60 мг в 100 мг) и сульфат (10 мг в 100 мг). Существуют и депо-препараты магния, например Slow-Mag (60 мг элементарного магния в 1 таблетке) и Mag-Tab SR (84 мг в 1 таблетке). Дозы принимаемых внутрь препаратов подбирают таким образом, чтобы избежать их побочного слабительного эффекта. Препараты магния можно вводить и внутримышечно или через назогастральный зонд в ночное время. Эти способы используют для ослабления поноса. При почечной недостаточности магниевые добав-

ки следует применять с особой осторожностью (см. ниже).

Гипермагниемия

Клинически значимая гипермагниемия почти всегда развивается вследствие избыточного потребления магния. Она встречается редко, за исключением тех случаев, когда мать новорожденного получила магний внутривенно по поводу преэклампсии или эклампсии (см. т. 1, гл. 46).

Этиология и патопфизиология. Механизма торможения всасывания магния в ЖКТ не существует. Много магния присутствует в некоторых слабительных и рвотных средствах, применяемых при отравлениях, и в антацидах. Магний обычно содержится и в растворах для полного парентерального питания. Большое его количество может поступать в организм плода и через плаценту при повышении уровня магния в крови матери. Обычно избыток магния выводится почками, но при ХПН его экскреция уменьшается. Риск гипермагниемии особенно высок у новорожденных, так как у них снижена СКФ. Повышение уровня магния в крови новорожденных, не связанное с гипермагниемией у матери, чаще всего обусловлено чрезмерным применением антацидов или слабительных. Легкая гипермагниемия может иметь место при ХПН, семейной гипокальциурической гиперкальциемии, диабетическом кетоацидозе, приеме лития, синдроме Бернетта и синдроме распада опухоли. При диабетическом кетоацидозе гипермагниемия развивается на фоне значительных потерь магния с мочой, так как он перемещается из клеток в плазму. Напротив, инсулинотерапия часто сопровождается гипомагниемией.

Клинические проявления. Пока концентрация магния в плазме не превысит 4,5 мг%, симптомы обычно отсутствуют. Гипермагниемия тормозит высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, приводя к снижению тонуса мышц, гипорефлексии и мышечной слабости. При высокой концентрации магния возможны параличи. Прямое угнетение ЦНС обуславливает у новорожденных сонливость и вялое сосание. Из-за расширения кровеносных сосудов снижается АД и возникают горячие приливы. При дальнейшем повышении концентрации магния АД падает вследствие прямого угнетения функции сердца. На ЭКГ отмечается удлинение интервалов *PR*, *QRS* и *QT*. Тяжелая

гипермагниемия может привести к полной блокаде сердца и остановке кровообращения. Другие проявления гипермагниемии включают тошноту, рвоту и симптомы гипокальциемии.

Диагностика. За исключением случаев трансплацентарного переноса магния, диагностировать гипермагниемию можно лишь при высокой настороженности и тщательном сборе анамнеза. Важнейшую роль играет профилактика. Применение магнийсодержащих соединений у детей с почечной недостаточностью требует особой осторожности.

Лечение. В большинстве случаев почки быстро выводят избыток магния. Этот процесс можно ускорить внутривенным введением жидкости и применением петлевых диуретиков. При тяжелой гипермагниемии, особенно в условиях почечной недостаточности, может потребоваться диализ. Эффект гемодиализа проявляется быстрее, чем эффект перитонеального диализа. Другой способ, применяемый у новорожденных, — обменное переливание крови. Необходимо следить за состоянием сердечно-сосудистой системы и электролитным обменом; при артериальной гипотонии следует вводить жидкость и, при необходимости, сосудосуживающие средства. В неотложных случаях, особенно при тяжелых нарушениях сердечной деятельности, временно помогает внутривенное введение кальция глюконата в дозе 100 мг/кг.

110.7. ФОСФОР

Около $\frac{2}{3}$ всего фосфора плазмы содержится в фосфолипидах, но эти соединения не растворяются в кислоте и в клинических лабораториях не выявляются. В плазме определяется только концентрация фосфата. Результаты выражаются в единицах фосфата или фосфора, но даже когда используется термин «фосфат», речь идет именно о концентрации фосфора. Таким образом, понятия *фосфат* и *фосфор* часто означают одно и то же. Применительно к концентрации в плазме лучше говорить о *фосфоре*. Перевести единицы, используемые в США (мг%), в ммоль/л достаточно просто (см. табл. 110.1).

Метаболизм фосфора

Содержание в организме и физиологическая функция. Большая часть фосфора содержится в костях и клетках; в плазме присутствует менее

1% общего его количества. При физиологическом рН (7,4) фосфат находится в одно- (примерно 80%) и двухвалентной формах, так как рК этих форм составляет 6,8. Лишь около 15% фосфата плазмы связано с белками. Остальное его количество фильтруется в почечных клубочках, причем в основном в виде свободного фосфата, и небольшая часть — в виде комплексов с кальцием, магнием и натрием. Фосфат — самый распространенный внутриклеточный анион, хотя большая его часть в клетках входит в состав более крупных соединений (например, АТФ).

Концентрация фосфора в плазме зависит от возраста больше, чем у какого-либо другого электролита (табл. 110.2). Высокую его концентрацию в детском возрасте объясняют необходимостью фосфора для процессов роста. Его уровень колеблется в течение суток, достигая максимума во время сна.

Таблица 110.2

Концентрация фосфора в сыворотке крови у детей

Возраст	Концентрация фосфора (мг%)
0–5 дней	4,8–8,2
1–3 года	3,8–6,5
4–11 лет	3,7–5,6
12–15 лет	2,9–5,4
16–19 лет	2,7–4,7

Как составная часть АТФ и других фосфонуклеотидов фосфор играет важнейшую роль в энергетическом обмене клеток. Он принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот и входит в состав мембран и других клеточных структур. Вместе с кальцием он является важнейшим компонентом костной ткани, без которого нарушаются ее рост и минерализация.

Потребление. Фосфор легко усваивается из продуктов питания. Лучшими его источниками служат молоко и молочные продукты, но он в большом количестве присутствует также в мясе и рыбе. Овощи содержат больше фосфора, чем фрукты и злаки. Его всасывание в ЖКТ пропорционально потреблению; всасывается примерно $\frac{2}{3}$ поступившего фосфора даже с учетом небольшой его секреции в кишечнике. Всасывание происходит почти исключительно в тонкой кишке за счет диффузии в межклеточное пространство и частично под действием витамина D непосредственно в клетки.

Однако влияние витамина D на всасывание фосфора значительно уступает влиянию поступающего количества фосфора.

Экскреция. Экскреция фосфора соответствует его всасыванию, которое зависит от потребления. В организме задерживается лишь часть всосавшегося фосфора, необходимая для роста. Регуляция фосфорного баланса осуществляется преимущественно внутривисочечными механизмами. На экскрецию фосфора влияют и многие гормоны, хотя регуляция его гомеостаза не является их главной функцией.

В почечных клубочках фильтруется около 90% фосфата плазмы. В некоторой степени этот процесс зависит от концентрации фосфора и кальция в плазме. Сколько-нибудь значительная секреция фосфата в нефроне отсутствует, а его реабсорбция происходит в основном в проксимальных канальцах, хотя небольшая часть реабсорбируется в дистальных канальцах. В норме реабсорбируется примерно 85% профильтрованного фосфата. Его транспорт из просвета проксимальных канальцев в клетки сопряжен с перемещением натрия по химическому градиенту и осуществляется натрий/фосфатным котранспортером.

Количество фосфата, реабсорбирующегося в почках, зависит от содержания фосфора в пище и может изменяться как остро, так и постоянно. Эти изменения опосредуются в основном внутривисочечными механизмами без участия регуляторных гормонов. ПТГ, секретируемый в ответ на снижение уровня кальция в плазме, уменьшает реабсорбцию фосфата, увеличивая его содержание в моче. Нормальные физиологические колебания уровня ПТГ практически не влияют на этот процесс, но при патологических изменениях секреции гормона реабсорбция фосфата меняется (см. ниже).

Низкий уровень фосфора в плазме активирует почечную 1 α -гидроксилазу, превращающую 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), который не только усиливает всасывание фосфора в кишечнике, но и обеспечивает максимальную его реабсорбцию в почках. Кальцитриол влияет на экскрецию фосфата с мочой только при исходно низкой концентрации витамина, что свидетельствует против его роли при непатологических состояниях.

Торможение реабсорбции фосфора в почках, приводящее к фосфатурии и гипофосфатемии, осуществляется так называемым *фосфатонином*. При

аутосомно-доминантном гипофосфатемическом рахите в качестве фосфатонина идентифицирован фактор роста фибробластов типа 23, а при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите отсутствует эндопептидаза, которая, как полагают, расщепляет фосфатонин. Роль этого соединения в норме остается неясной.

Гипофосфатемия

В норме уровень фосфора в плазме колеблется в широких пределах, и для разного возраста существует свое определение гипофосфатемии (см. табл. 110.2). В лабораторных бланках могут указываться нормы для взрослых, что нередко вводит в заблуждение при обследовании детей. Например, 3 мг% фосфора в сыворотке крови для взрослых является нормой, а применительно к детям означает тяжелую гипофосфатемию.

Содержание фосфора в плазме не всегда отражает его общие запасы в организме, так как во внеклеточном пространстве присутствует лишь 1% общего фосфора. Поэтому у ребенка может иметь место значительный дефицит фосфора, несмотря на его нормальную концентрацию в плазме. Это особенно часто встречается при состояниях, сопровождающихся выходом фосфора из клеток (см. ниже).

Этиология и патопфизиология. В основе гипофосфатемии могут лежать разные механизмы (блок 110.10). В условиях повышенной утилизации фосфора клетками (например, при ускорении гликолиза) фосфор перемещается из плазмы во внутриклеточное пространство. Обычно это приводит лишь к легкому и временному снижению уровня фосфора в плазме, но при дефиците внутриклеточного фосфора содержание его в плазме может уменьшаться настолько значительно, что возникнут симптомы острой гипофосфатемии. Глюкоза стимулирует секрецию инсулина, под действием которого глюкоза вместе с фосфором перемещается в клетки, где фосфор используется в ходе гликолиза и других метаболических процессов. То же происходит при лечении диабетического кетоацидоза, при котором дефицит фосфора связан и с его потерями с мочой. Возобновление приема пищи после белково-калорийного голодания усиливает анаболические процессы, что резко повышает потребности клеток в фосфоре. Усиленное его включения в заново синтезируемые внутриклеточные соедине-

◆ Бокс 110.10. Причины гипофосфатемии

Трансцеллюлярное перераспределение

Инфузия глюкозы
 Инсулин
 Возобновление питания
 Полное парентеральное питание
 Дыхательный алкалоз
 Растущая опухоль
 Пересадка костного мозга
 Синдром голодных костей

Сниженное потребление

Диета
 Недоношенность
 Низкое содержание фосфора в детских питательных смесях
 Антациды и другие вещества, связывающие фосфор

Потери с мочой

Гиперпаратиреоз
 ПТТ-подобный пептид
 X-сцепленный гипофосфатемический рахит (MIM 307800)
 Остеомаляция, вызываемая опухолями
 Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (MIM 193100)
 Синдром Фанкони
 Болезнь Дента (MIM 300009)
 Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (MIM 241530)
 Гиперволемия и внутривенное введение жидкости
 Метаболический ацидоз
 Диуретики
 Глюкозурия
 Глюкокортикоиды
 Пересадка почки

Многофакторные

Авитаминоз D
 Витамин D-зависимый рахит типа I (MIM 264700)
 Витамин D-зависимый рахит типа II (MIM 277400)
 Алкоголизм
 Сепсис
 Диализ

ния приводит к гипофосфатемии, нередко тяжелой и сопровождающейся клиническими симптомами. Такая гипофосфатемия часто развивается у детей при лечении нервной анорексии, а также любых других нарушений питания (муковисцидоз, болезнь Крона, ожоговая болезнь, хронические инфекции, стихийные бедствия и др.). Гипофосфатемия обычно возникает в первые 5 дней после возобновления питания, и ее можно предотвратить постепенным увеличением количества пищи с соответствующими добавками (см. т. 4, п. 384.2). Причиной гипо-

фосфатемии может стать и полное парентеральное питание с недостаточным количеством фосфора.

Фосфор перемещается в клетки при дыхательном алкалозе, который может развиваться во время приступов тревожности, а также при боли, сепсисе, печеночной коме или отравлении салицилатами. Такое же перемещение фосфора в клетки происходит при устранении дыхательного ацидоза. Острое снижение концентрации углекислоты, сопровождаясь снижением рН внутриклеточной среды, стимулирует гликолиз, что повышает внутриклеточную утилизацию фосфора и приводит к гипофосфатемии. Поскольку метаболический алкалоз слабее влияет на рН внутриклеточной среды (углекислота диффундирует через клеточные мембраны гораздо быстрее, чем бикарбонат), перемещение фосфора в клетки при этом состоянии минимально.

Фосфор быстро утилизируется клетками растущих опухолей (например, лимфом). То же наблюдается при восстановлении гемопоэза после пересадки костного мозга. При синдроме голодных костей жадное поглощение фосфора, кальция и магния костной тканью может снижать содержание всех этих ионов в плазме. Синдром голодных костей чаще всего развивается после паратиреоидэктомии по поводу гиперпаратиреоза, поскольку операция быстро устраняет стимул к резорбции костей при сохранении механизмов их новообразования.

Недостаточность фосфора в диете редко становится причиной гипофосфатемии, так как этот элемент содержится в большинстве пищевых продуктов. Однако дети с их высокой потребностью в фосфоре для роста составляют группу риска. Скорость роста скелета особенно велика у недоношенных детей. Поэтому при кормлении грудным молоком или обычными питательными смесями у них может развиваться дефицит фосфора и рахит. В таких случаях возникает и относительный дефицит кальция. Эти осложнения можно предотвратить добавками кальция и фосфора, переходом на питание ребенка обогащенным грудным молоком или специальными смесями для недоношенных детей. Дефицит фосфора, иногда с одновременным дефицитом кальция и витамина D, развивается и у детей, получающих мало молока или неполноценные молочные заменители.

Антациды с гидроокисью алюминия (например, маалокс или миланта) связывают фосфор в кишечнике, препятствуя его всасыванию. У растущих детей это может привести к дефициту фосфора и ра-

хиту. Аналогичный механизм лежит в основе гипофосфатемии у больных, которым с целью устранения гиперфосфатемии вводят большое количество веществ, связывающих фосфор. У детей с почечной недостаточностью и гиперфосфатемией диализ на фоне приема таких веществ увеличивает опасность ятрогенной гипофосфатемии. Это осложнение, чаще развивающееся у грудных детей, может ухудшать течение почечной остеодистрофии.

Чрезмерная потеря фосфора с мочой характерна для многих врожденных и приобретенных заболеваний. ПТГ тормозит реабсорбцию фосфора в проксимальных почечных канальцах, и поэтому гиперпаратиреоз приводит к гипофосфатемии (см. гл. 163). Однако в таких условиях основное клиническое значение имеет гиперкальциемия, а гипофосфатемия обычно остается бессимптомной. При гиперпаратиреозе уровень фосфора в крови снижается не очень сильно, а его потеря с мочой продолжается не слишком долго, поскольку при этом формируется новое стабильное состояние и почечная экскреция фосфора приходит в соответствие с его потреблением. Гипофосфатемия и гиперкальциемия иногда развиваются при опухолях, секретирующих ПТГ-подобный пептид, который действует так же, как ПТГ.

При X-сцепленном гипофосфатемическом рахите к гипофосфатемии приводит усиленная экскреция фосфора с мочой (см. т. 1, гл. 106). Хотя дефект передается с X-хромосомой, заболевание встречается и у мальчиков, и у девочек и поэтому больше напоминает аутосомно-доминантную патологию. В норме гипофосфатемия стимулирует синтез 1,25-дигидроксивитамина D, и при снижении содержания фосфора в крови уровень этого витамина должен возрасти. Но у этих больных уровень фосфора в плазме низкий или неадекватно нормальный, что вносит свой вклад в патогенез заболевания, при котором витамин D усиливает реабсорбцию фосфора в почках и его всасывание в кишечнике.

Паранеопластическая остеопорозия — это редкое состояние, которое клинически напоминает X-сцепленный гипофосфатемический рахит, но не передается по наследству (см. т. 1, гл. 108). На фоне повышенной экскреции фосфора с мочой уровень 1,25-дигидроксивитамина D оказывается несоответственно низким. Причиной является гуморальный фактор или факторы, так называемые *фосфатонины*, секретируемые некоторыми мезенхимальными опухолями. Отдельные из них

секретируют фактор роста фибробластов типа 23. Резекция опухоли устраняет гипофосфатемию. Аналогичные изменения иногда наблюдаются при эпидермальном нервном синдроме, нейрофиброматозе и фиброзной остеодисплазии.

В основе аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита лежит мутация, препятствующая деградации фактора роста фибробластов типа 23. Высокий уровень этого фосфатонина обуславливает потерю фосфора с мочой, гипофосфатемию, отсутствие снижения уровня 1,25-дигидроксивитамина D и рахит. Синдром Фанкони отражает общий дефект проксимальных почечных канальцев, при котором возрастает экскреция с мочой не только фосфора, но и бикарбоната, аминокислот, мочевой кислоты и глюкозы (см. т. 5, гл. 660). Клинические проявления обусловлены метаболическим ацидозом и гипофосфатемией. Частой причиной синдрома Фанкони у детей является наследственная патология (обычно цистиноз), но он может быть и следствием различных отравлений и приобретенных заболеваний. У некоторых больных имеется неполный синдром Фанкони, когда на первый план выступает именно потеря фосфора с мочой. Снижение уровня фосфора при синдроме Фанкони, как правило, сопровождается рахитом, а симптомы острой гипофосфатемии обычно отсутствуют.

Болезнь Дента — X-сцепленная патология, обусловленная нарушением функции хлоридных каналов. Она может сопровождаться потерей фосфора с мочой и гипофосфатемией, хотя это наблюдается далеко не всегда. Другие возможные проявления болезни Дента включают канальцевую протеинурию, гиперкальциурию, нефролитиаз, рахит и ХПН. Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией встречается весьма редко, главным образом в семьях выходцев со Среднего Востока.

Метаболический ацидоз угнетает реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах и в то же время стимулирует его выход из клеток в результате ускорения катаболических процессов. Выходящий из клеток фосфор теряется с мочой, что приводит к значительному его дефициту в организме, даже на фоне его нормальной концентрации в плазме. Классическим примером такой ситуации служит диабетический кетоацидоз, при котором потери фосфора с мочой усиливаются также благодаря осмотическому диурезу. Коррекция метаболического ацидоза и введение инсулина приводят к значительному снижению концентрации фос-

фора в плазме, так как и то и другое способствуют перемещению фосфора обратно в клетки.

Гиперволемиа любой этиологии (например, при гиперальдостеронизме или синдроме гиперсекреции АДГ) также угнетает реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах. То же самое происходит и при быстром внутривенном введении жидкости. Тиазиды и петлевые диуретики могут повышать экскрецию фосфора с мочой, хотя это редко имеет клиническое значение. Глюкозурия и глюкокортикоиды также снижают реабсорбцию фосфора в почках. Гипофосфатемия (опять-таки из-за усиления экскреции фосфора с мочой) часто развивается после пересадки почки. Это можно объяснить наличием до операции (т. е. при ХПН) вторичного гиперпаратиреоза или повышенной секреции фосфатонина, а также глюкокортикоидной терапией. Спустя несколько месяцев гипофосфатемия обычно исчезает.

Гипофосфатемия наблюдается при приобретенных и наследственных заболеваниях, сопровождающихся дефицитом витамина D (см. т. 1, гл. 107, т. 4, гл. 386). В патогенезе такой гипофосфатемии играют роль многие факторы. Дефицит витамина D, приводя к снижению всасывания фосфора в кишечнике, вызывает вторичный гиперпаратиреоз, при котором возрастают почечные потери фосфора. Кроме того, дефицит витамина D прямо тормозит реабсорбцию фосфора в почках. Основное клиническое проявление таких состояний — рахит, но у некоторых больных развивается и мышечная слабость.

У взрослых самой частой причиной гипофосфатемии является алкоголизм. К счастью, у подростков обычно отсутствуют многие факторы, которые у взрослых, злоупотребляющих алкоголем, способствуют развитию гипофосфатемии (например, истощение, злоупотребление антацидами, частые приступы диабетического кетоацидоза). Гипофосфатемия нередко развивается при сепсисе, но ее механизмы в данном случае остаются неясными. Длительный гемодиализ, проводимый, например, при отравлении метанолом или этиленгликолем, также может стать причиной гипофосфатемии.

Клинические проявления. Различают острые и хронические проявления гипофосфатемии. При длительном дефиците фосфора у детей развивается рахит, проявления которого рассмотрены в т. 4, гл. 386. При нехватке фосфора образуется мало гидроксиапатита, что препятствует минерализа-

ции органического матрикса костей. Недостаточная минерализация костей носит общее название «остеомалация»; рахит — это остеомалация ростовых пластинок, наблюдаемая у детей в период роста. У старших детей и взрослых при хроническом дефиците фосфора происходит размягчение костей. Сам по себе дефицит фосфора может стать причиной рахита, но в его патогенезе часто принимают участие и другие факторы. Например, при витамине D-зависимом рахите, который нередко сопровождается гипофосфатемией, нарушено всасывание кальция и вторично развивается гиперпаратиреоз, а в патогенезе рахита при синдроме Фанкони может играть роль метаболический ацидоз.

При тяжелой гипофосфатемии (уровень фосфора в плазме ниже 1–1,5 мг%) страдают все ткани организма, поскольку фосфор играет важнейшую роль в энергетическом обмене клеток. Фосфор входит в состав АТФ и необходим для гликолиза. При дефиците фосфора снижается уровень 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, что нарушает доставку кислорода в ткани. Тяжелая гипофосфатемия может стать причиной гемолиза и нарушения функций лейкоцитов и тромбоцитов. При хронической гипофосфатемии развивается слабость и атрофия проксимальных мышечных групп. Дефицит фосфора у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, подчас не позволяет отменить ИВЛ или вызывает острую дыхательную недостаточность. Самое частое осложнение острой гипофосфатемии — рабдомиолиз. Обычно он развивается у детей при быстром перемещении фосфора в клетки на фоне хронического его дефицита (например, при нервной анорексии). Выход фосфора из клеток в какой-то степени препятствует развитию рабдомиолиза. К другим проявлениям тяжелой гипофосфатемии относятся нарушение работы сердца и неврологические симптомы, такие как тремор, парестезия, судороги, атаксия и, наконец, кома.

Диагностика. Причина гипофосфатемии часто становится ясной уже из анамнеза и обычных лабораторных исследований. При сборе анамнеза обращают внимание на питание, применяемые лекарственные средства и семейные заболевания. Гипофосфатемия и рахит в отсутствие других заболеваний заставляют подозревать генетическое нарушение реабсорбции фосфора в почках, синдром Фанкони, чрезмерное использование антацидов, недостаточность питания, авитаминоз D или гене-

тический дефект метаболизма этого витамина. При синдроме Фанкони обычно имеются метаболический ацидоз, глюкозурия, аминоацидурия и низкий уровень мочевой кислоты в плазме. Отличить различные формы дефицита витамина D от X-сцепленного гипофосфатемического рахита помогает определение 25-гидрокси- и 1,25-дигидроксивитамина D, кальция и ПТГ в плазме. Гиперпаратиреоз легко диагностируется по повышенному уровню ПТГ и кальция в плазме.

Лечение. Лечение зависит от уровня фосфора в плазме, наличия клинических симптомов, хронического дефицита фосфора и продолжающихся его потерь с мочой. В отсутствие данных, указывающих на хронический дефицит фосфора и продолжающиеся его потери, легкая гипофосфатемия не требует лечения. Прием фосфора внутрь может вызывать понос, поэтому фосфорные препараты следует применять в дробных дозах. При тяжелой гипофосфатемии или непереносимости энтеральных препаратов можно внутривенно вводить растворы фосфата натрия или калия, выбирая между ними в зависимости от уровня калия в плазме больного. Препараты для приема внутрь содержат натрий и калий в разных соотношениях. Это важно учитывать, поскольку некоторые больные не переносят нагрузок калием, тогда как при синдроме Фанкони или голодании эффективны именно калиевые добавки.

При гипофосфатемии, связанной с недостаточным потреблением фосфора, показано питание с повышенным его содержанием. Увеличение в диете молочных продуктов может помочь и в других случаях гипофосфатемии. Гипофосфатемия требует отмены связывающих фосфор антацидов. При некоторых заболеваниях необходима специфическая терапия. Например, при нехватке витамина D в питании используют главным образом витаминные добавки, а не фосфорные. При X-сцепленном гипофосфатемическом рахите обычно назначают 1,25-дигидроксивитамин D вместе с фосфором внутрь.

Гиперфосфатемия

Этиология и патопфизиология. Наиболее частая причина гиперфосфатемии — почечная недостаточность. Поскольку в ЖКТ всасывается тем больше фосфора, чем больше его поступает (т. е. этот процесс практически не регулируется), а экскреция

фосфора осуществляется почками, тяжесть гиперфосфатемии зависит от степени нарушения функции почек. Частичное ее нарушение еще может компенсироваться снижением реабсорбции фосфата вследствие повышения уровня ПТГ, но когда функция почек снижается более чем на 75%, гиперфосфатемия развивается даже при ограниченном потреблении фосфора. Почечная недостаточность увеличивает риск гиперфосфатемии, связанной и с другими причинами (бокс 110.11).

◆ Бокс 110.11. Причины гиперфосфатемии

Трансцеллюлярное перераспределение

- Синдром распада опухоли
- Рабдомиолиз
- Острый гемолиз
- Диабетический кетоацидоз и лактатацидоз

Повышенное потребление

- Клизмы и слабительные средства
- Кормление грудных детей коровьим молоком
- Лечение гипофосфатемии
- Инттоксикация витамином D

Сниженная экскреция

- Почечная недостаточность
- Гипопаратиреоз
- Акромегалия
- Гипертиреоз
- Опухолевый кальциноз с гиперфосфатемией (MIM 211900)

Содержание фосфора в клетках гораздо выше, чем в плазме, и при лизисе клеток высвобождается большое его количество. Это служит причиной гиперфосфатемии при синдроме распада опухоли, рабдомиолизе и остром гемолизе. В таких условиях из клеток выходит и калий, что грозит гиперкалиемией. При синдроме распада опухоли и рабдомиолизе возникает также гиперурикемия и гипокальциемия, а при гемолизе — гипербилирубинемия и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови. Для рабдомиолиза характерно повышение уровня креатининфосфокиназы. При лактатацидозе или диабетическом кетоацидозе утилизация фосфора клетками снижается и он выходит во внеклеточное пространство. При коррекции этих состояний происходит обратное — у больных (особенно при диабетическом кетоацидозе) из-за предшествующей потери фосфора с мочой развивается гипофосфатемия.

Чрезмерное потребление фосфора особенно опасно для детей с почечной недостаточностью.

У новорожденных риск связан с низкой функцией почек в первые месяцы жизни. Кроме того, новорожденные могут случайно получать порции фосфора, предназначенные для старших детей или взрослых. Коровье молоко содержит больше фосфора, чем грудное, и вскармливание детей коровьим молоком также может приводить к гиперфосфатемии. Большое количество фосфора может всасываться при применении клизм с фосфатом натрия, особенно при кишечной непроходимости. Такие клизмы наиболее опасны при болезни Гиршспрунга. Гиперфосфатемии в этих случаях часто сопутствует гипернатриемия из-за всасывания натрия и потери воды при поносе. Применение чрезмерных доз фосфата натрия в качестве слабительного также может стать причиной гиперфосфатемии, особенно на фоне почечной недостаточности. Гиперфосфатемия развивается и при слишком активном лечении гипофосфатемии. При интоксикации витамином D усиливается всасывание кальция и фосфора в ЖКТ; гиперкальциемия подавляет секрецию ПТГ, вследствие чего экскреция фосфора с мочой снижается.

Отсутствие ПТГ при гипопаратиреозе или резистентность к этому гормону при псевдогипопаратиреозе приводят к усилению реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах и тем самым обуславливают гиперфосфатемию (см. гл. 161 и 162). Возникающие при этом клинические симптомы связаны с сопутствующей гипокальциемией. Гиперфосфатемия при гипертиреозе или акромегалии обычно выражена в слабой степени. Тироксин усиливает реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах почек за счет стимуляции секреции гормона роста. Кроме того, избыток тироксина непосредственно активирует резорбцию костей, что также играет роль в развитии гиперфосфатемии и гиперкальциемии. Опухолевый кальциноз с гиперфосфатемией — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется обызвествлением мягких тканей и встречается преимущественно у чернокожих подростков.

Клинические проявления. Главными осложнениями гиперфосфатемии являются гипокальциемия и системное обызвествление (кальцификация) мягких тканей. Гипокальциемия обусловлена, вероятно, отложением фосфатов кальция в тканях, угнетением образования 1,25-дигидроксивитамина D и торможением резорбции костей. Симптомы гипокальциемии чаще всего возникают

при быстром увеличении концентрации фосфора в сыворотке крови или на фоне заболеваний, predisposing к гипокальциемии (например, при ХПН и рабдомиолизе). Системное же обызвествление мягких тканей обусловлено повышением растворимости фосфора и кальция в плазме. Считается, что это происходит тогда, когда произведение концентраций кальция и фосфора в плазме (в мг%) превышает 70. В клинике обызвествление часто проявляется инъецированием склер. К более тяжелым проявлениям относится асфиксия из-за обызвествления легких и почечная недостаточность из-за нефрокальциноза.

Диагностика. У всех больных с гиперфосфатемией необходимо определять содержание креатинина и азота мочевины в плазме. При сборе анамнеза особое внимание обращают на потребление фосфора и наличие хронических заболеваний, которые могут привести к гиперфосфатемии. При подозрении на рабдомиолиз, синдром распада опухоли или гемолиз следует определять уровень калия, мочевой кислоты, кальция, активность ЛДГ, билирубина и креатининфосфокиназы в крови. Отличить гиперпаратиреоз от псевдогипопаратиреоза при легкой гиперфосфатемии и выраженной гипокальциемии можно путем определения уровня ПТГ в крови.

Лечение. Лечение острой гиперфосфатемии зависит от ее тяжести и причины. Легкая гиперфосфатемия у больных с сохраненной функцией почек разрешается спонтанно. Нормализацию уровня фосфора можно ускорить, ограничивая его содержание в диете. В отсутствие почечной недостаточности внутривенное введение жидкости увеличивает экскрецию фосфора с мочой. При более тяжелой гиперфосфатемии или в таких ситуациях, как распад опухоли или рабдомиолиз (сопровождающихся, вероятно, постоянным высвобождением эндогенного фосфора в плазму), назначение внутрь веществ, связывающих фосфор, препятствует всасыванию не только того фосфора, который поступает с пищей, но и того, который секретирован в ЖКТ. Эти вещества наиболее эффективны при приеме во время еды. Наибольшее действие оказывает гидроксид алюминия, но при одновременной гипокальциемии лучше назначать карбонат кальция. Из-за опасности алюминиевой интоксикации гидроксид алюминия можно применять лишь ограниченное время. Чтобы сохранить способность почек выводить фосфор при рабдомиолизе или

распаде опухоли, важно принимать меры к подщелачиванию мочи. При неэффективности консервативных мер, особенно если развивается почечная недостаточность, приходится прибегать к диализу.

При заболеваниях, сопровождающихся хронической гиперфосфатемией, необходимо ограничить содержание фосфора в диете. Однако из-за присутствия большого количества фосфора в различных пищевых продуктах это сделать трудно. При гипопаратиреозе или легком нарушении почечной функции обычно достаточно снизить потребление фосфора, но при более выраженной гиперфосфатемии, которая развивается на фоне тяжелой почечной недостаточности, необходимо применять и вещества, связывающие фосфор. К ним относятся карбонат кальция, ацетат кальция и севеламера гидрохлорид. При ХПН соединения алюминия не применяются, так как могут вызывать алюминиевую интоксикацию. Ее риск особенно велик у больных, одновременно принимающих внутрь цитрат, который усиливает всасывание алюминия в ЖКТ. Использование при почечной недостаточности соединений кальция также опасно, поскольку может способствовать системному обызвествлению мягких тканей. Непосредственное удаление фосфора из крови у больных в конечной стадии ХПН достигается путем диализа, но он эффективен лишь на фоне ограниченного потребления фосфора и приема соединений, связывающих фосфор.

110.8. КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ

Физиология кислотно-основного состояния

Введение и терминология. Процессы обмена веществ протекают с оптимальной скоростью лишь при физиологическом рН, и поэтому данный параметр строго регулируется. Даже небольшие, но длительные сдвиги кислотно-основного состояния могут нарушать рост и развитие организма, а острые и сильные изменения рН могут приводить к смерти. Поддержание кислотно-основного равновесия зависит от состояния почек и легких, а также от внутри- и внеклеточных буферных систем.

В норме рН колеблется в пределах 7,35–7,45. Этот показатель представляет собой отрицательный логарифм концентрации водородных ионов.

Иными словами, между рН и концентрацией водородных ионов существует обратная зависимость: при снижении концентрации водородных ионов рН возрастает, а при увеличении — снижается. При рН 7,4 концентрация водородных ионов составляет 40 нмоль/л, т. е. более чем в 1 000 000 раз меньше нормальной концентрации ионов натрия в крови (140 мэкв/л). Несмотря на свою относительно низкую концентрацию, ионы водорода легко взаимодействуют с другими соединениями, особенно с белками, изменяя их функцию. Поэтому рН должен удерживаться в нормальных пределах.

Кислоты служат донорами водородных ионов (H^+), а основания — их акцепторами. Кислоты (НА) могут диссоциировать в ион водорода и основной ион (A^-):



Сильные кислоты легко диссоциируют и лишь в небольшом количестве присутствуют в форме НА. Слабые кислоты диссоциируют слабо, т. е. высвобождают не все водородные ионы, оставаясь в основном в форме НА. Прямые и обратные реакции находятся в равновесии. При добавлении кислоты в систему происходит диссоциация НА до тех пор, пока не установится новое равновесие между концентрациями H^+ и A^- . Добавление ионов водорода снижает концентрацию A^- и увеличивает концентрацию НА. Добавление A^- снижает концентрацию ионов водорода и опять-таки увеличивает концентрацию НА.

Соединения, которые предохраняют организм от резких изменений рН при увеличении уровня кислот или оснований, называются буферными. Учитывая крайне низкую в норме концентрацию водородных ионов, уже небольшое дополнительное их количество в отсутствие буферов могло бы резко снижать рН. Буферные соединения препятствуют этому, связывая дополнительные ионы водорода:



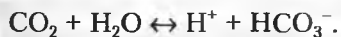
Увеличение концентраций водородных ионов сдвигает реакцию вправо. Точно так же при увеличении концентрации оснований буферные системы препятствуют повышению рН, высвобождая ионы водорода:



Снижение концентрации водородных ионов при добавлении оснований сдвигает последнюю ре-

акцию вправо. Буферы действуют в качестве либо акцепторов, либо доноров ионов водорода. При избытке кислот они выступают в роли оснований, а при избытке оснований — в роли кислот. Сильная кислота, например соляная (HCl), не может служить буфером, поскольку при любых физиологических значениях pH находится в диссоциированной форме и хлорид не способен играть роль основания, принимающего протон (ион водорода). Оптимальные буферы — это слабые кислоты и основания, так как буфер лучше всего осуществляет свою функцию, когда он диссоциирован на 50% (т. е. $1/2$ его присутствует в форме HA, $1/2$ — в форме A⁻). Значение pH, при котором буфер диссоциирован на 50%, есть рК буфера. Эффективность буфера (буферная емкость) определяется его концентрацией и рК. При pH меньше, чем рК буфера, в системе присутствует больше HA, чем A⁻. Когда же pH превышает рК, в системе присутствует больше A⁻, чем HA.

Физиологические буферные системы. Имеются различные буферные системы, защищающие организм от сильных изменений pH. Их разделяют на бикарбонатный и небикарбонатный буферы. В клинике обычно исследуют только бикарбонатную систему. Она основана на взаимодействии углекислоты (CO₂) и бикарбоната (HCO₃⁻):



Двуокись углерода играет роль кислоты, поскольку при ее взаимодействии с водой высвобождается ион водорода, а бикарбонат выступает в роли сопряженного основания, принимающего ион водорода: рК бикарбонатного буфера составляет 6,1. Связь между pH, рК и концентрациями кислоты и ее сопряженного основания выражается уравнением Гендерсона–Гассельбальха. Это уравнение действительно для любых буферных систем. Для бикарбоната и CO₂ уравнение Гендерсона–Гассельбальха имеет следующий вид:

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2].$$

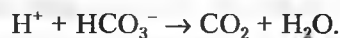
В данном уравнении три переменные величины: pH, [HCO₃⁻] и [CO₂], и если две из них известны, то третью можно вычислить. При использовании этого уравнения важно, чтобы концентрация двуокиси углерода и бикарбоната выражалась в одних и тех же единицах. В клинике напряжение CO₂ в крови выражают в мм рт. ст., и прежде чем подставить эту величину в уравнение, ее нужно

умножить на константу растворимости, равную 0,03 ммоль/л/мм рт. ст. После математических преобразований уравнение Гендерсона–Гассельбальха принимает следующий вид:

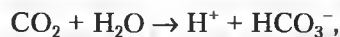
$$[\text{H}^+] = 24 \times \text{Pco}_2 / [\text{HCO}_3^-].$$

Если концентрация водородных ионов нормальна (40 нмоль/л при pH 7,4), а концентрация бикарбоната составляет 24 мэкв/л, то Pco₂, которое в данном уравнении выражено в мм рт. ст., должно равняться 40. Таким образом, концентрацию ионов водорода и, следовательно, pH можно определить по отношению Pco₂ к концентрации бикарбоната.

Эта буферная система весьма эффективна, поскольку концентрация бикарбоната в организме довольно высока (24 мэкв/л). Кроме того, в отличие от других буферных систем, она является открытой, т. е. когда концентрация двуокиси углерода в крови увеличивается, избыток CO₂ выводится через легкие. При появлении в организме дополнительной кислоты происходит следующая реакция:



Если бы система была закрытой, то уровень CO₂ должен был бы возрастать, приводя к ускорению обратной реакции:



и нарастание количества ионов водорода могло бы превысить буферную емкость бикарбоната. Однако избыток CO₂ выводится легкими, и поэтому обратная реакция не ускоряется, а буферная емкость бикарбоната увеличивается. При повышении уровня оснований легкие выводят меньше двуокиси углерода, препятствуя падению ее содержания в крови. В отсутствие изменений концентрации CO₂ буферная емкость бикарбоната резко возрастает.

К небикарбонатным буферам относятся белки, фосфат и кости. Белковые буферные системы состоят из внеклеточных (главным образом — альбумина) и внутриклеточных белков, включая гемоглобин. Эффективность белковых буферных систем определяется, в основном, присутствием в них аминокислоты гистидина, боковая цепь которого может связывать и высвобождать ионы водорода. Величина рК гистидина в некоторой степени зависит от его положения в молекуле белка, но в среднем составляет примерно 6,5. Это достаточно близко к нормальному pH (7,4), чтобы сделать гистидин эффективным буфером. Гемоглобин и аль-

бумин содержат соответственно 34 и 16 остатков гистидина.

Фосфат может связывать до трех атомов водорода, т. е. существует в формах PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} и $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ или H_3PO_4 . Однако при физиологическом рН преобладает либо HPO_4^{2-} , либо $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$. $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ — это кислота, HPO_4^{2-} — ее сопряженное основание:



Величина рК этой реакции составляет 6,8, что придает данной буферной системе высокую эффективность. Однако относительно малая концентрация фосфата во внеклеточном пространстве ограничивает его общую буферную емкость, и он играет в этом отношении меньшую роль, чем альбумин. В моче же фосфат присутствует в гораздо большей концентрации и выполняет здесь важную буферную функцию (см. ниже). Во внутриклеточном пространстве основная часть фосфата ковалентно связана с органическими молекулами (например, с АТФ), но он все же остается эффективным буфером.

Важную буферную роль выполняют кости. Костная ткань состоит из таких соединений, как бикарбонат натрия и карбонат кальция, и при ее растворении высвобождаются основания, способные нейтрализовать кислоты. Если это продолжается долго, то плотность кости уменьшается. Напротив, формирование кости, сопровождаясь поглощением оснований, уменьшает их содержание в крови.

Хотя функция клеток зависит от рН внутриклеточной среды, измерять этот параметр нет необходимости, поскольку он меняется параллельно внеклеточному рН. Тем не менее рН в клетках обычно изменяется слабее, чем в крови, так как внутриклеточные системы обладают большей буферной емкостью.

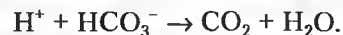
Нормальное кислотно-основное состояние

В поддержании нормального кислотно-основного состояния принимают участие легкие и почки. В процессе обмена веществ образуется двуокись углерода, представляющая собой слабую кислоту. Увеличению ее парциального давления в крови (Pco_2) препятствуют легкие, выводящие большие количества CO_2 . Образование CO_2 зависит от интенсивности обмена веществ, увеличиваясь, напри-

мер, при физической работе. Центральные механизмы, быстро реагирующие на изменение Pco_2 , посылают сигналы к повышению или снижению вентиляции легких. Усиление дыхания снижает Pco_2 , а замедление дыхания повышает его, удерживая в нормальных пределах (35–45 мм рт. ст.).

Эндогенно образующиеся кислоты нейтрализуются в почках. У взрослого человека в норме за сутки образуется 1–2 мэкв ионов водорода на 1 кг массы тела, а у детей — 2–3 мэкв/кг. Тремя основными механизмами образования водородных ионов служат метаболизм белков пищи, неполный метаболизм углеводов и жиров и потери бикарбоната с калом. Поскольку ионы водорода образуются в процессе метаболизма белка, их эндогенное образование зависит от потребления белковых продуктов. При полном окислении углеводов и жиров до CO_2 и H_2O водородные ионы не образуются; CO_2 выводится легкими. Однако при неполном окислении глюкозы образуется молочная кислота, а при неполном окислении триглицеридов — β -гидроксимасляная и ацетоуксусная кислоты. Какая-то часть углеводов и жиров всегда окисляется не полностью, что и определяет эндогенное образование кислот. Их продукция особенно возрастает при таких состояниях, как лактатацидоз или диабетический кетоацидоз. Третий главный механизм эндогенного образования кислот — потеря бикарбоната с калом. Желудок секретирует ионы водорода, но остальная часть ЖКТ секретирует бикарбонат, и чистый результат сводится к потере бикарбоната организмом. Секретция бикарбоната клетками кишечника требует высвобождения водородных ионов, которые поступают в кровь. При потере с калом каждой молекулы бикарбоната организм приобретает по одному иону водорода. Этот механизм продукции эндогенных кислот в норме играет минимальную роль, но при поносе его значение резко возрастает.

Водородные ионы из эндогенных кислот нейтрализуются бикарбонатом, что должно снижать его концентрацию. Однако в почках происходит регенерация бикарбоната, так как они секретируют водородные ионы. В легких бикарбонат не регенерируется, поэтому снижение концентрации ионов водорода достигается путем выдыхания CO_2 :



Уменьшение концентрации CO_2 сдвигает эту реакцию вправо, что и снижает концентрацию водородных ионов. Однако одновременно уменьшается

и концентрация бикарбоната. При метаболическом ацидозе усиление дыхания снижает концентрацию и CO_2 , и ионов водорода, что несколько повышает рН. Тем не менее метаболический ацидоз сохраняется. Подобно этому, почки не могут корригировать чрезмерно высокую концентрацию углекислоты.

Повышение концентрации бикарбоната также сдвигает эту реакцию вправо, увеличивая концентрацию углекислоты и снижая концентрацию ионов водорода. Усиленная регенерация бикарбоната в почках при дыхательном ацидозе несколько уменьшает концентрацию водородных ионов, повышая рН, но не устраняет дыхательный ацидоз. Эти примеры иллюстрируют независимость и взаимодействие легочных и почечных механизмов регуляции рН. Концентрация ионов водорода и, следовательно, рН зависит от функции как легких, так и почек, но концентрацию углекислоты регулируют только легкие, а концентрацию бикарбоната — только почки.

Почечные механизмы. Почки регулируют концентрацию бикарбоната в крови, изменяя выведение кислот с мочой двумя механизмами. Во-первых, фильтруемый в клубочках бикарбонат регенерируется в канальцах и, во-вторых, канальцы

секретируют ионы водорода в мочу. Выведение этих ионов сопровождается освобождением бикарбоната, который нейтрализует эндогенно продуцируемые кислоты. Почечная экскреция кислот зависит от процессов, происходящих по всей длине нефрона (рис. 110.5).

Первый необходимый этап почечной регуляции кислотно-основного равновесия — реабсорбция фильтруемого бикарбоната. У здорового взрослого человека СКФ составляет примерно 180 л/сут. Концентрация бикарбоната в профильтрованной жидкости клубочка не отличается от его концентрации в плазме (24 мэкв/л). Умножив 24 мэкв/л на 180 л, получим, что за каждые сутки в клубочке фильтруется более 4000 мэкв бикарбоната, и если бы он не реабсорбировался, то столь массивные его потери с мочой неминуемо приводили бы к тяжелому метаболическому ацидозу.

Около 85 % профильтрованного бикарбоната реабсорбируется в проксимальном канальце, а остальные 15% — ниже, преимущественно в толстой части восходящего отдела петли Генле. Механизм реабсорбции бикарбоната в проксимальном канальце показан на рис. 110.6. На самом деле, транспорта молекул бикарбоната из канальцевой

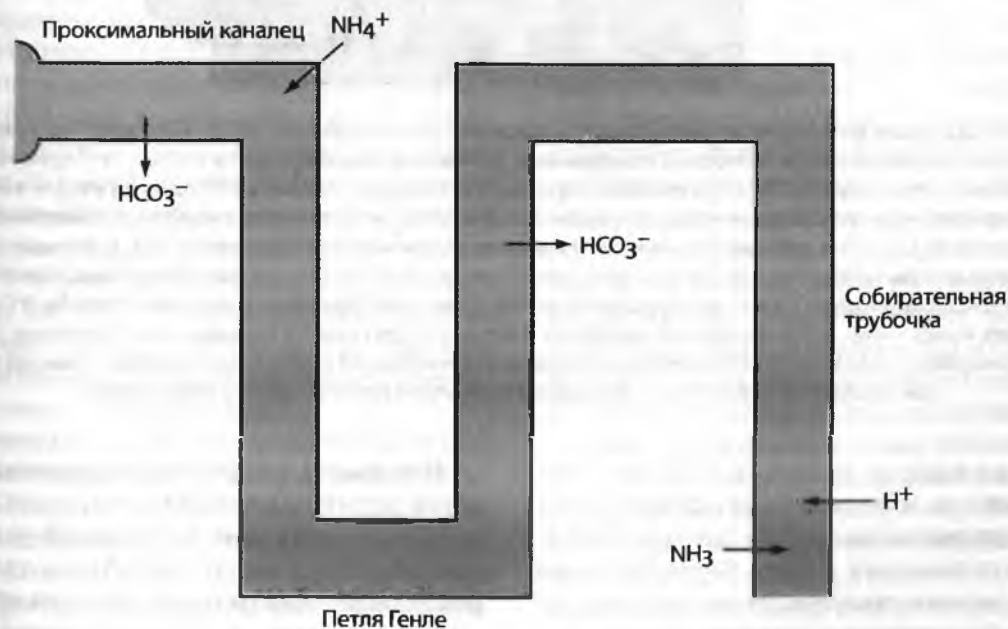


Рис. 110.5. Участки нефрона, контролирующие кислотно-основное состояние. Наибольшее количество фильтруемого бикарбоната реабсорбируется в проксимальных канальцах, и некоторое — в других отделах (особенно в толстой части восходящего отдела петли Генле). Секреция ионов водорода, закисляющих мочу, происходит главным образом в собирающих трубочках. В проксимальных канальцах образуется аммиак, играющий роль буфера в собирающих трубочках

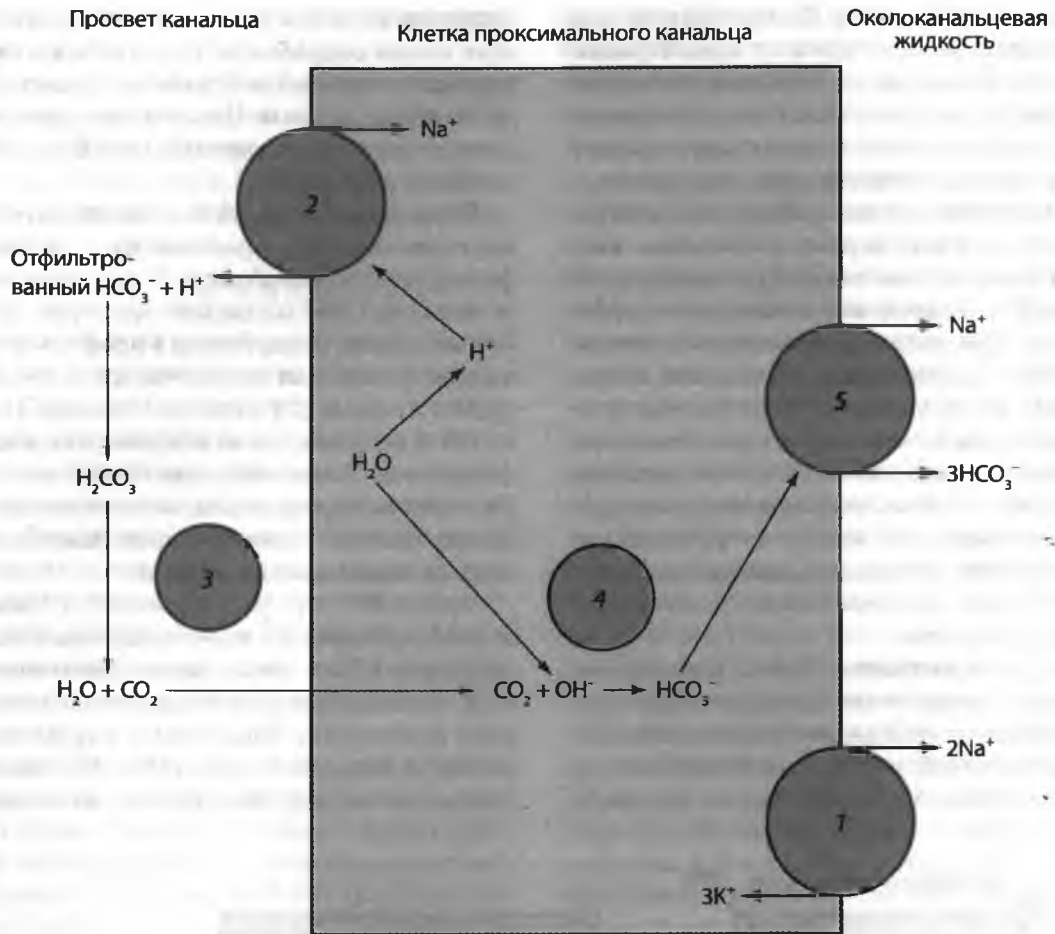


Рис. 110.6. Реабсорбция фильтруемого бикарбоната в проксимальном клубочке. Na^+, K^+ -АТФаза (1) откачивает натрий через клеточную базолатеральную мембрану, поддерживая его низкую концентрацию в клетке. Этот процесс обеспечивает энергией контртранспорт Na^+/H^+ (2), т. е. обмен внутриклеточных водородных ионов на ионы натрия в канальцевой жидкости. Секретируемые водородные ионы присоединяются к профильтрованному бикарбонату в клубочках бикарбонату, образуя угольную кислоту (H_2CO_3). Эта реакция катализируется внеклеточной карбоангидразой (3). CO_2 диффундирует в клетку и под действием внутриклеточной карбоангидразы (4) соединяется с ионами OH^- , образуя бикарбонат. Ионы H^+ и OH^- образуются при диссоциации воды. Секреция водородных ионов происходит благодаря контртранспорту Na^+/H^+ (2). Перенос бикарбонатных ионов через базолатеральную мембрану в кровь осуществляется одновременно с натрием (5). Энергию для этого котранспорта обеспечивает отрицательный заряд внутриклеточной среды, способствующий выходу отрицательных зарядов из клетки (т. е. 3 бикарбонатных ионов и только одного иона натрия)

жидкости в клетки не происходит. Вместо этого в канальцевую жидкость секретируются ионы водорода, превращающие профильтрованный бикарбонат в угольную кислоту и воду. Секреция ионов водорода клетками проксимального канальца сопряжена с образованием в этих клетках бикарбоната, который транспортируется через клеточные базолатеральные мембраны и поступает в капилляры. Этот бикарбонат и восполняет тот, который фильтруется в клубочках.

При многих клинических состояниях секреция ионов водорода в проксимальных канальцах возрастает, что приводит к усиленной регенерации бикарбоната. Уменьшение объема увеличивает реабсорбцию бикарбоната. Отчасти это связано с активацией ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II повышает реабсорбцию бикарбоната, а усиленная реабсорбция последнего в проксимальных канальцах является одним из механизмов метаболического алкалоза при гиповолемии.

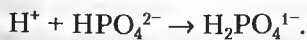
Реабсорбция бикарбоната возрастает также при гипокалиемии и увеличении P_{CO_2} . Этим объясняется метаболический алкалоз при гипокалиемии и компенсаторное повышение концентрации бикарбоната в сыворотке крови при дыхательном ацидозе.

При снижении P_{CO_2} (дыхательный алкалоз) реабсорбция бикарбоната в проксимальных канальцах уменьшается, приводя к снижению его концентрации в крови, что несколько компенсирует дыхательный алкалоз. ПТГ снижает реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах, и гиперпаратиреоз может сопровождаться легким метаболическим ацидозом. Нарушение реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах лежит в основе метаболического ацидоза, вызываемого различными лекарственными средствами. Ацетазоламид, например, прямо ингибирует карбоангидразу. Почечный канальцевый ацидоз развивается и при многих заболеваниях (см. т. 5, гл. 660).

Второй этап регуляции кислотно-основного состояния в почках заключается в экскреции эндогенно образующейся кислоты. Это происходит главным образом в собирательных трубочках и в небольшой степени в дистальных канальцах.

Достаточная экскреция водородных ионов невозможна без присутствия в моче буферных систем. Водородные насосы в собирательных трубочках могут снижать рН мочи лишь до 4,5. При таком рН концентрация водородных ионов в моче не достигает и 0,04 мэкв/л, и при таком рН для выведения 1 мэкв этих ионов потребовалась бы экскреция более 25 л мочи. Суточный диурез у ребенка с массой тела 10 кг, в организме которого каждые 24 ч образуется 20 мэкв водородных ионов, в отсутствие буферных систем в моче должен был бы составлять 500 л. Как и в крови, буферные системы ограничивают снижение рН в моче, обусловленное секрецией водородных ионов. Основные буферные системы мочи — фосфат и аммиак.

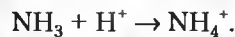
Содержание фосфата в моче зависит от его поступления в организм. Хотя большинство фильтруемого фосфата реабсорбируется в проксимальных канальцах, его концентрация в моче обычно намного выше, чем в крови. Это и делает фосфат мочи эффективным буфером, благодаря следующей реакции:



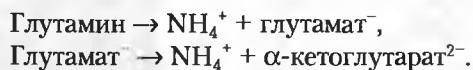
Величина рК этой реакции составляет 6,8, и при снижении рН содержимого собирательной трубоч-

ки с 7,0 до 5,0 эффективность фосфата в качестве буфера довольно высока. Однако невысокая концентрация фосфата в моче ограничивает его буферную емкость. Механизма, который увеличивал бы экскрецию фосфата при изменении кислотно-основного состояния, не существует.

Продукция же аммиака, наоборот, может изменяться в соответствии с необходимостью экскреции кислот. Буферная емкость аммиака определяется его взаимодействием с ионами водорода, приводящим к образованию ионов аммония:



Аммиак секретируется клетками проксимальных канальцев, в которых он образуется в основном при метаболизме глутамина:



В ходе этих реакций образуется два иона аммония. Кроме того, при метаболизме α -кетоглутарата образуется две молекулы бикарбоната. Ионы аммония секретируются в просвет проксимального канальца, а бикарбонат выходит из клеток в кровь благодаря работе $Na^+/3HCO_3^-$ -котранспортеров базолатеральных мембран (см. рис. 110.6). Таким способом могла бы достигаться экскреция водородных ионов в виде NH_4^+ и регенерация молекул бикарбоната. Однако ионы аммония не остаются в просвете канальца, а реабсорбируются в толстой части восходящего отдела петли Генле. В результате возрастает концентрация аммиака в интерстициальной жидкости мозгового вещества почек, а жидкость, поступающая в собирательные трубочки, содержит мало ионов аммония. Кроме того, водород в составе ионов аммония проникает в кровь, нивелируя эффект бикарбоната, образующегося в клетках проксимальных канальцев. Экскреция ионов аммония и, следовательно, водородных ионов зависит от состояния клеток собирательных трубочек.

В них происходит секреция ионов водорода и регенерация бикарбоната, который возвращается в кровь (рис. 110.7). Этот бикарбонат нейтрализует эндогенно образующиеся кислоты. Фосфатный и аммиачный буферы связывают ионы водорода, секретируемые клетками собирательных трубочек. Эффективность аммиака в качестве буфера определяется его высокой концентрацией в интерстициальной жидкости мозгового вещества почек, а также тем, что клетки собиратель-

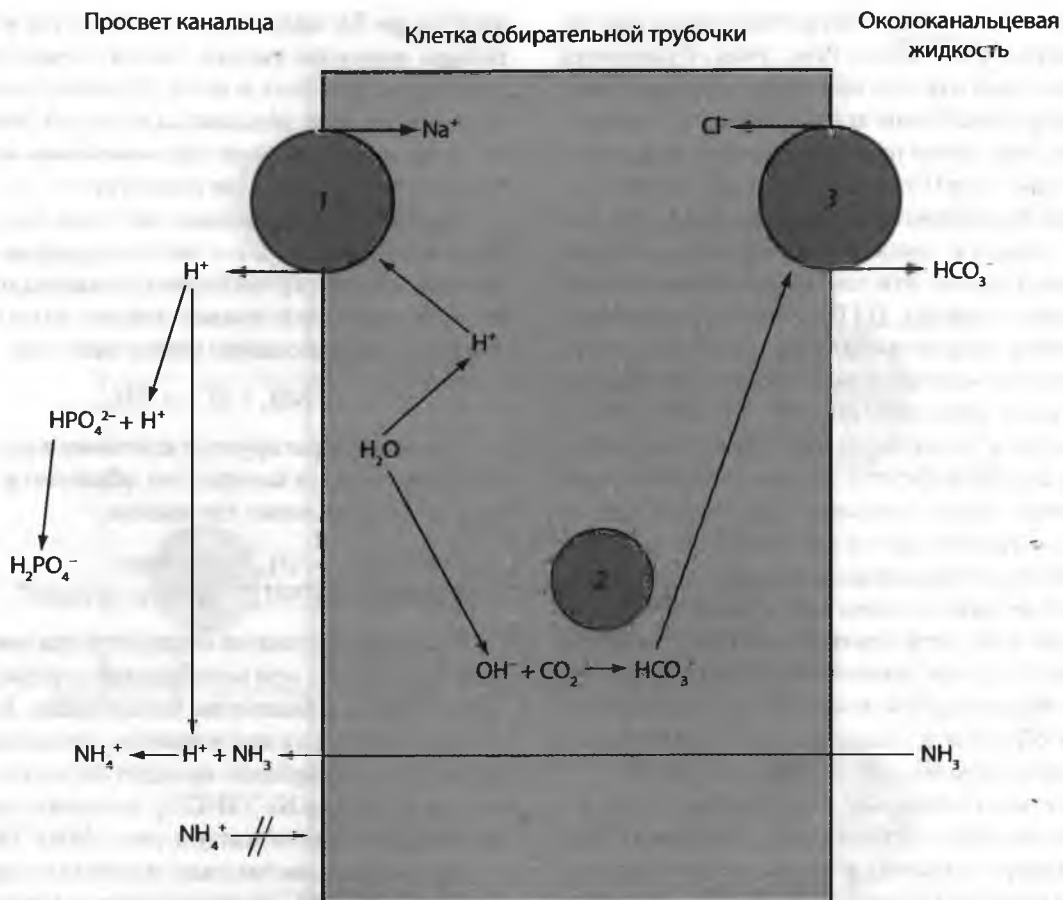


Рис. 110.7. Секретия водородных ионов в собирательной трубчатке. Диссоциация воды приводит к появлению ионов OH^- и H^+ . H^+ -АТФаза (1) откачивает ионы водорода из клетки в просвет канальца. Остающиеся в клетке ионы OH^- под действием карбоангидразы (2) соединяются с CO_2 , образуя бикарбонат. Проникновение ионов бикарбоната через базолатеральную мембрану клетки в кровь обеспечивает контртранспорт $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (3). Фосфат и аммиак в просвете канальца нейтрализуют ионы водорода. Аммиак (NH_3) способен диффундировать из околоканальцевой жидкости в просвет канальца, но аммоний (NH_4^+) не проходит сквозь клетки собирательных трубочек

ных трубочек проницаемы для аммиака, но не для аммония. Из-за низкого рН мочи почти весь аммиак, диффундирующий в просвет собирательной трубочки, превращается в аммоний, что поддерживает его низкую концентрацию в просвете канальцев. Поскольку рН здесь ниже, чем в интерстициальной жидкости мозгового вещества почек, концентрация аммиака в ней выше, чем в просвете канальцев. С другой стороны, концентрация ионов аммония в просвете канальцев выше, чем в интерстициальной жидкости, но клетки собирательных трубочек непроницаемы для него, и поэтому он остается в просвете канальцев, где играет роль эффективного буфера.

Экскреция водородных ионов почками соответствует физиологическим потребностям. Образование кислот в организме зависит, главным образом, от диеты и потери бикарбоната при поносе, требующей усиления секретии ионов водорода клетками собирательных трубочек. Снижение рН мочи при этом происходит уже через несколько часов, но оно ограничено буферной емкостью мочи, так как водородные насосы собирательных трубочек, как уже отмечалось, не могут обеспечить рН мочи ниже 4,5. Большое возрастание экскреции водородных ионов требует усиленной продукции аммиака проксимальными канальцами. Эта реакция на низкий рН сыворотки крови достигает своего максимума

через 5–6 сут; экскреция аммиака может возрастать примерно в 10 раз.

Многие клинические состояния сопровождаются усиленной экскрецией кислоты через собирательные трубочки. Наиболее важный регулятор этого процесса — рН внеклеточной жидкости. Его снижение при дыхательном или метаболическом ацидозе увеличивает экскрецию кислоты почками. Альдостерон стимулирует экскрецию ионов водорода собирательными трубочками и тем самым увеличивает концентрацию бикарбоната в сыворотке крови. Это объясняет развитие метаболического алкалоза при первичном или вторичном (вследствие гиповолемии) гиперальдостеронизме. Гипокальциемия усиливает экскрецию кислоты за счет стимуляции продукции аммиака в проксимальных канальцах и секреции водородных ионов в собирательных трубочках. Поэтому гипокалиемия обычно сопровождается метаболическим алкалозом. Гиперкалиемия приводит к противоположным сдвигам кислотно-основного равновесия, что может стать причиной метаболического ацидоза.

На повышение рН сыворотки крови почки реагируют двояко. Во-первых, в проксимальных канальцах реабсорбируется меньше бикарбоната и большее его количество теряется с мочой. Во-вторых, процесс секреции водородных ионов клетками собирательных трубочек (см. рис. 110.7) может меняться на обратный, т. е. бикарбонат будет секретироваться в просвет канальца, а ионы водорода — в околоканальцевую жидкость и оттуда в кровь.

Клиническая оценка нарушений кислотно-основного состояния

Преобразование уравнения Гендерсона–Гассельбальха позволяет выразить зависимость концентрации водородных ионов от P_{CO_2} и концентрации бикарбоната:

$$[\text{H}^+] = 24 \times P_{\text{CO}_2} / [\text{HCO}_3^-].$$

Повышение P_{CO_2} или снижение концентрации бикарбоната увеличивает концентрацию водородных ионов и тем самым снижает рН. Снижение P_{CO_2} или увеличение концентрации бикарбоната уменьшает концентрацию водородных ионов и рН увеличивается.

Терминология. Снижение рН сыворотки крови ($< 7,35$) называют *ацидезией*, а его увеличение ($> 7,45$) — *алкалемией*. Патологический процесс,

приводящий к повышению концентрации водородных ионов, носит название *ацидоза*, а приводящий к снижению их концентрации — *алкалоза*. Если ацидемия всегда сопровождается ацидозом, то ацидоз возможен даже при нормальном или повышенном рН крови. Например, у больного с легким метаболическим ацидозом и одновременным тяжелым дыхательным алкалозом может иметь место алкалемия. Ацидемия и алкалемия отражают изменения рН крови, тогда как ацидоз и алкалоз указывают на наличие патологического процесса.

Первичное нарушение только дыхательных или только метаболических реакций называют *простым нарушением кислотно-основного состояния*. Простой метаболический ацидоз или алкалоз компенсируется вторичным изменением дыхания. Снижение рН при первичном метаболическом ацидозе приводит к усилению дыхания и снижению P_{CO_2} . В результате рН повышается. Это называется *адекватной дыхательной компенсацией* первичного метаболического ацидоза. Несмотря на снижение концентрации CO_2 , адекватная дыхательная компенсация и дыхательный алкалоз — это разные понятия, хотя ее иногда ошибочно называют компенсаторным дыхательным алкалозом. Снижение P_{CO_2} может быть следствием как первичного дыхательного алкалоза, так и адекватной дыхательной компенсации метаболического ацидоза. Адекватная дыхательная компенсация развивается и при первичном метаболическом алкалозе; в этом случае увеличение рН ограничивается повышением концентрации CO_2 в крови. Дыхательная компенсация метаболического алкалоза или ацидоза возникает быстро и завершается через 12–24 ч.

При первичных нарушениях дыхания развивается *метаболическая компенсация*, опосредованная изменением функции почек. На дыхательный ацидоз почки реагируют повышенной экскрецией водородных ионов, что усиливает образование бикарбоната и увеличивает его концентрацию в крови. Дыхательный алкалоз компенсируется усиленной экскрецией бикарбоната, приводящей к снижению его концентрации. В отличие от дыхательной, *адекватная метаболическая компенсация* развивается в течение 3–4 сут. Однако при первичных нарушениях дыхания возникают также небольшие и быстрые компенсаторные изменения концентрации бикарбоната в крови. Степень ожидаемой адекватной метаболической компенсации при острых и хронических дыхательных нарушениях различна.

О смешанном нарушении кислотно-основного состояния говорят в тех случаях, когда оно имеет сразу несколько причин. Например, у новорожденного с бронхолегочной дисплазией одновременно с дыхательным ацидозом может иметь место метаболический алкалоз, обусловленный применением фуросемида для лечения. Еще в более тяжелом положении находится ребенок с пневмонией и сепсисом, у которого резкая ацидемия обуславливается сочетанием метаболического (из-за усиленного образования молочной кислоты) и дыхательного ацидоза.

Существуют формулы, позволяющие рассчитать адекватную метаболическую или дыхательную компенсацию при шести простых нарушениях кислотно-основного состояния (табл. 110.3). Адекватная компенсация, ожидаемая при простых нарушениях, не оптимальна. В отсутствие соответствующей компенсации имеет место смешанное нарушение кислотно-основного состояния.

Таблица 110.3

Компенсация при простых нарушениях кислотно-основного состояния

Нарушение	Ожидаемая компенсация
Метаболический ацидоз	$P_{CO_2} = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$
Метаболический алкалоз	При увеличении $[HCO_3^-]$ в крови на каждые 10 мэкв/л P_{CO_2} возрастает на 7 мм рт. ст.
Дыхательный ацидоз	
Острый	При увеличении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. $[HCO_3^-]$ возрастает на 1 мэкв/л
Хронический	При увеличении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. $[HCO_3^-]$ возрастает на 3,5 мэкв/л
Дыхательный алкалоз	
Острый	При снижении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. $[HCO_3^-]$ уменьшается на 2 мэкв/л
Хронический	При снижении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. $[HCO_3^-]$ уменьшается на 4 мэкв/л

Например, при первичном метаболическом ацидозе с концентрацией бикарбоната в крови 10 мэкв/л ожидаемая дыхательная компенсация должна обеспечить снижение уровня CO_2 в крови до 23 ± 2 мм рт. ст. ($1,5 \times 10 + 8 \pm 2 = 23 \pm 2$; см. табл. 110.3). Если же концентрация CO_2 у такого больного превышает 25 мм рт. ст., то у него одновременно имеется дыхательный ацидоз, так как

уровень CO_2 оказывается выше ожидаемого. У пациента может быть дыхательный ацидоз, несмотря на концентрацию CO_2 ниже нормального значения 35–45 мм рт. ст. Уровень CO_2 меньше 21 мм рт. ст. свидетельствует об одновременном присутствии дыхательного алкалоза, так как концентрация CO_2 ниже ожидаемой.

Диагностика. Характер нарушения кислотно-основного состояния обычно становится ясным из результатов определения газов артериальной крови в сочетании с данными анамнеза. При этом необходимо знать нормальные показатели (табл. 110.4). Исследование в большинстве случаев проводят в три этапа (рис. 110.8):

1. Выясняют, имеется ли ацидемия или алкалемия.
2. Выясняют причину ацидемии или алкалемии.
3. Выясняют, имеется ли смешанное нарушение кислотно-основного состояния.

Таблица 110.4

Нормальные концентрации газов в артериальной крови

Показатель	Значение
pH	7,35–7,45
$[HPO_3^-]$	20–28 мэкв/л
P_{CO_2}	35–45 мм рт. ст.

Первый этап анализа нарушений кислотно-основного состояния обычно прост: у больного имеется либо ацидемия, либо алкалемия. Значение pH в большинстве случаев аномальное, но существуют два исключения. Первое касается смешанных нарушений кислотно-основного состояния, когда два процесса (например, метаболический ацидоз и дыхательный алкалоз) вызывают сравнимые по величине, но противоположные по направлению изменения pH. Второе касается простого хронического дыхательного алкалоза. Адекватная метаболическая компенсация в таких случаях иногда оказывается достаточной, чтобы нормализовать pH. В обеих ситуациях, характеризующихся нормальным по величине pH, нарушение кислотно-основного состояния проявляется изменениями уровня CO_2 и/или бикарбоната в сыворотке крови. Такие нарушения требуют перехода к третьему этапу исследования (см. ниже).

На втором этапе определяют концентрации бикарбоната и CO_2 в сыворотке крови, чтобы выяснить причину изменения pH (см. рис. 110.8).

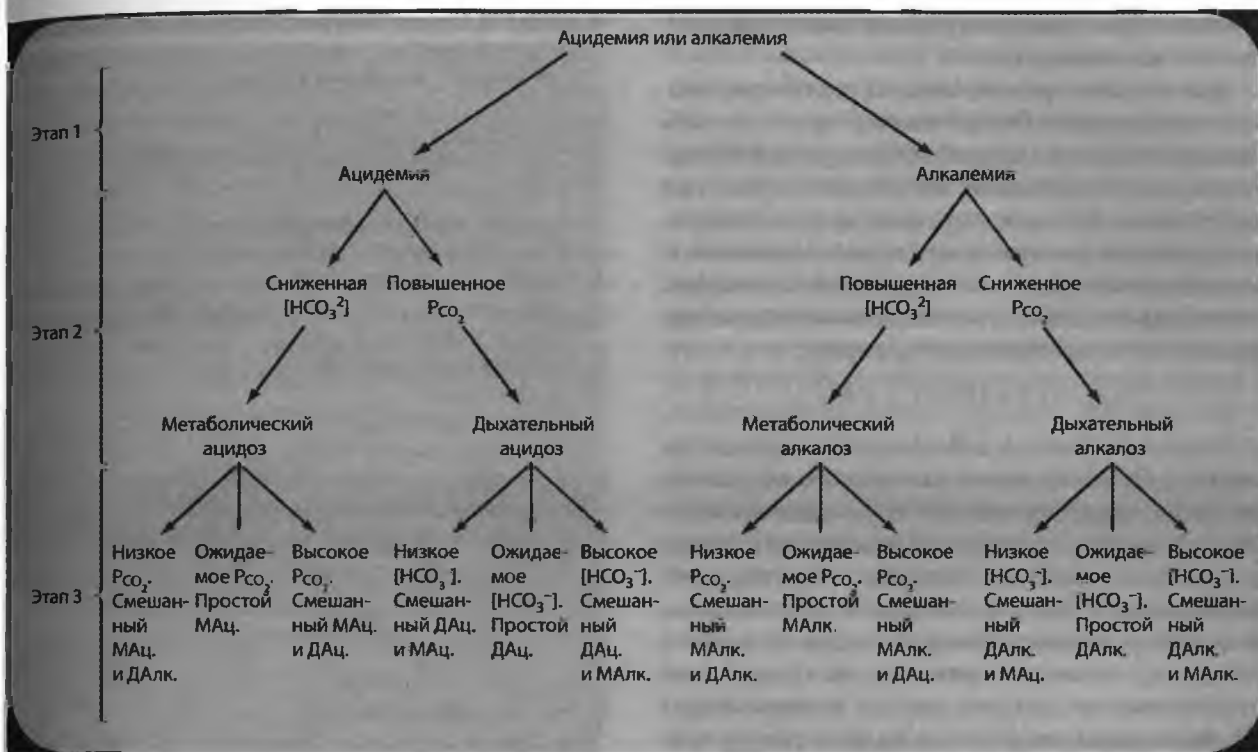


Рис. 110.8. Трехэтапный процесс анализа нарушений кислотно-основного состояния. На первом этапе выясняют, снижен (ацидемия) или повышен (алкалемия) pH. На втором этапе выясняют причину ацидемии или алкалемии. На третьем этапе рассчитывают ожидаемую компенсацию (см. табл. 110.3) и выясняют, нет ли смешанного нарушения:

МАлк. — метаболический алкалоз; МАц. — метаболический ацидоз; ДАлк. — дыхательный алкалоз; ДАц. — дыхательный ацидоз

В большинстве случаев имеется только одна очевидная причина. Однако при некоторых смешанных нарушениях кислотно-основного состояния pH изменяется в силу двух независимых причин. Например, ацидемия с высоким Pco_2 и низкой $[\text{HCO}_3^-]$ обусловлена и метаболическим и дыхательным ацидозом. В таких случаях необходимость в третьем этапе исследования отпадает.

На третьем этапе выясняют адекватность компенсации нарушений кислотно-основного состояния. Если на втором этапе предполагается первичное нарушение, то рассчитывают ожидаемую компенсацию (см. табл. 110.3). Адекватная компенсация свидетельствует о простом нарушении кислотно-основного состояния, неадекватная — о смешанном. О характере второго нарушения судят по тому, является ли компенсация слишком малой или слишком большой по сравнению с ожидаемой (см. рис. 110.8).

Для оценки и диагностики нарушений кислотно-основного состояния важное значение имеют

данные анамнеза. Это особенно справедливо для дыхательных нарушений, при которых ожидаемая метаболическая компенсация зависит от того, имеет ли место острое или хроническое нарушение, что можно выяснить только из данных анамнеза. Так, при остром дыхательном ацидозе степень метаболической компенсации меньше, чем при хроническом. Небольшое повышение концентрации бикарбоната свидетельствует о простом остром дыхательном ацидозе или смешанном нарушении (хроническом дыхательном ацидозе и метаболическом ацидозе). Разграничить эти возможности позволяет только анамнез. Выяснение длительности дыхательных нарушений, равно как и наличия факторов риска метаболического ацидоза (например, поноса), дает возможность сделать правильный вывод.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз нередко наблюдается у госпитализированных детей, и его наиболее частой причиной бывает понос. Наличие метаболического

ацидоза сужает диагностический поиск при неизвестных заболеваниях.

Для метаболического ацидоза характерна низкая концентрация бикарбоната в крови, но не у каждого больного с низкой концентрацией бикарбоната имеется метаболический ацидоз. Так, при дыхательном алкалозе снижение уровня бикарбоната является компонентом адекватной компенсаторной реакции почек. Изолированный метаболический ацидоз должен сопровождаться ожидаемым снижением концентрации CO_2 в крови:

$$P_{\text{CO}_2} = 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2.$$

Если дыхательная компенсация неадекватна, значит, у больного имеется смешанное нарушение кислотно-основного состояния. Большее возрастание P_{CO_2} указывает на одновременное присутствие дыхательного ацидоза, меньшее — предполагает одновременное присутствие дыхательного алкалоза или, реже, изолированный дыхательный алкалоз. Поскольку адекватная дыхательная компенсация метаболического ацидоза никогда не нормализует рН, нормальная его величина на фоне низкой концентрации бикарбоната бывает только при сопутствующем дыхательном алкалозе. Отличить изолированный хронический дыхательный алкалоз от смешанного нарушения (метаболический ацидоз и острый дыхательный алкалоз) можно лишь на основании клинических данных. Сочетание же низкого рН сыворотки крови и низкой концентрации бикарбоната наблюдается только при метаболическом ацидозе.

Этиология и патофизиология. Метаболический ацидоз может иметь множество причин (бокс 110.12), но в его основе лежат три основных механизма:

- Потеря организмом бикарбоната.
- Нарушение экскреции кислоты почками.
- Избыточное содержание кислоты (экзогенной или эндогенной) в организме.

Понос, самая частая причина метаболического ацидоза у детей, сопровождается потерей бикарбоната. Количество теряемого со стулом бикарбоната зависит от его концентрации в стуле и объема последнего. Чем сильнее понос, тем выше концентрация бикарбоната в стуле. Компенсаторная реакция заключается в усиленном выведении кислоты почками, но при недостаточной компенсации развивается метаболический ацидоз. Из-за потерь натрия и воды при поносе часто возникает гиповолемия,

◆ Бокс 110.12. Причины метаболического ацидоза

Нормальный анионный интервал

Понос

Почечный канальцевый ацидоз

- дистальноканальцевый (тип I) (MIM 179800/602722*)
- проксимальноканальцевый (MIM 604278**)
- гиперкалиемический (тип IV)

Аномалии мочевых путей

Ацидоз после длительной гипокальциемии

Прием хлорида аммония

Высокий анионный интервал

Лактатацидоз

- гипоксия тканей (недостаточное кровоснабжение, гипоксемия, анемия)
- печеночная недостаточность
- злокачественные новообразования
- чрезмерный рост кишечных бактерий
- врожденные дефекты обмена веществ
- лекарственные средства (например, аналоги нуклеозидов, метформин)

Кетоацидоз

- диабетический
- в результате голодания
- алкогольный

Почечная недостаточность

Отравления

- этиленгликоль
- метанол
- салицилаты

Врожденные дефекты обмена веществ

* Наряду с этими наследственными заболеваниями, причиной дистальноканальцевого почечного ацидоза бывают приобретенные заболевания почек или лекарственные средства.

** В большинстве случаев причиной проксимальноканальцевого почечного ацидоза служит не это наследственное заболевание, а синдром Фанкони, имеющий множество причин (см. т. 5, гл. 660).

приводящая к снижению кровоснабжения тканей и лактатацидозу, что усугубляет ацидоз. Кроме того, из-за потерь калия развивается гипокалиемия. При гиповолемии усиливается секреция альдостерона, стимулирующего задержку натрия в почках. Это способствует сохранению внутрисосудистого объема, но усиливает потерю калия с мочой, усугубляя гипокалиемию.

Различают три формы *почечного канальцевого ацидоза* (ПКА): дистальноканальцевый (тип I), проксимальноканальцевый (тип II) и гиперкалиемический (тип IV) (см. т. 5, гл. 660). Дистальноканальцевому ПКА могут сопутствовать гипокалие-

мия, гиперкальциурия, нефролитиаз и нефрокальциноз. Первое, на что обычно обращают внимание при хроническом метаболическом ацидозе, это замедление роста и развития ребенка. Существуют аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы дистальноканальцевого ПКА. Аутосомно-доминантная форма характеризуется относительно легким течением и часто проявляется лишь в зрелом возрасте. Аутосомно-рецессивный врожденный дистальноканальцевый ПКА протекает тяжелее и нередко сопровождается глухотой. При дистальноканальцевом ПКА не происходит закисления мочи, рН которой, несмотря на метаболический ацидоз, остается выше 5,5.

Проксимальноканальцевый ПКА редко бывает изолированным. В большинстве случаев он является частью синдрома Фанкони — генерализованной дисфункции проксимальных канальцев, сопровождающейся глюкозурией, аминоацидурией и чрезмерной потерей фосфата и мочевой кислоты с мочой. Снижение уровня мочевой кислоты в крови, глюкозурия и аминоацидурия имеют диагностическое значение. Хроническая гипофосфатемия в конечном итоге приводит к развитию у детей рахита. Родители вначале обращают внимание именно на рахит или задержку развития ребенка. При проксимальноканальцевом ПКА способность закислять мочу сохраняется; поэтому рН мочи в отсутствие лечения оказывается меньше 5,5. Однако лечение бикарбонатом повышает этот показатель.

При гиперкалиемическом ПКА нарушается почечная экскреция кислоты и калия. В основе этого состояния лежит либо отсутствие альдостерона, либо резистентность почек к нему (см. т. 5, гл. 660). При выраженном дефиците альдостерона (как это имеет место при врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы) гипокалиемия и метаболический ацидоз сопровождаются гипонатриемией и гиповолемией из-за почечного сольтеряющего синдрома. При менее тяжелом дефиците альдостерона электролитные сдвиги выражены слабее: у детей могут наблюдаться изолированный гиперкалиемический ПКА, гиперкалиемия без ацидоза или изолированная гипонатриемия. Дефицит альдостерона может быть следствием сниженной продукции ренина почками, так как ренин в норме стимулирует секрецию альдостерона. У детей с гипорениновым гипоальдостеронизмом обычно имеется либо изолированная гиперкалиемия, либо

гиперкалиемический ПКА. Проявления резистентности к альдостерону зависят от тяжести этого состояния. При аутосомно-рецессивной форме псевдогипоальдостеронизма типа I (обусловленной отсутствием натриевых каналов) часто наблюдаются тяжелый сольтеряющий синдром и гипонатриемия. В отличие от этого, резистентность к альдостерону у больных после пересадки почки обычно сопровождается либо изолированной гиперкалиемией, либо гиперкалиемическим ПКА, а гипонатриемия возникает редко. Гиперкалиемический ПКА, вызываемый лекарственными средствами, также не сопровождается гипонатриемией. Для псевдогипоальдостеронизма типа II (аутосомно-рецессивная патология, называемая **синдромом Гордона**) гиперкалиемический ПКА нехарактерен, поскольку данный генетический дефект сопровождается гиперволемией и артериальной гипертензией.

У детей с *аномалиями мочевых путей* (обычно врожденными) моча может попадать в кишечник. Анастомоз между мочеточниками и сигмовидной кишкой почти всегда приводит к развитию метаболического ацидоза с гипокалиемией. Поэтому в настоящее время чаще прибегают к анастомозу мочеточников с подвздошной кишкой, хотя риск метаболического ацидоза сохраняется и после такой операции.

Адекватная метаболическая компенсация хронического дыхательного алкалоза заключается в снижении экскреции кислоты почками. Уменьшение концентрации бикарбоната в крови при этом ослабляет алкалему. При быстром устранении дыхательного алкалоза сохраняется низкая концентрация бикарбоната в крови, и вследствие этого развивается ацидемия. Через 1–2 сут кислотно-основное равновесие нормализуется.

Лактатацидоз чаще всего развивается при недостаточной оксигенации тканей, что приводит к усилению анаэробных процессов и повышенному образованию молочной кислоты. Он может быть следствием недостаточного кровоснабжения тканей, тяжелой анемии или гипоксемии. При устранении исходной причины лактатацидоза печень справляется с избытком молочной кислоты, превращая ее в бикарбонат. Некоторые ткани и в норме продуцируют молочную кислоту, которая разрушается в печени. Поэтому тяжелые нарушения функции печени грозят метаболическим ацидозом. В редких случаях причиной лактатацидоза бывают злокачественные опухоли, кровоснабжение кото-

рых отстают от их быстрого роста, вследствие чего в них усиливаются анаэробные процессы. У больных, перенесших резекцию тонкой кишки, нередко наблюдается чрезмерный рост кишечных бактерий, превращающих глюкозу в молочную кислоту, что также может быть причиной лактатацидоза. Лактатацидозом сопровождаются многие врожденные дефекты обмена веществ, особенно нарушения процессов митохондриального окисления. Наконец, лактатацидоз вызывают некоторые лекарственные средства. Например, направленные против ретровирусов аналоги нуклеозидов, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции, ингибируют репликацию митохондрий; лактатацидоз в таких случаях развивается редко, но повышенный уровень молочной кислоты в сыворотке крови без ацидоза — обычное явление. Вероятность развития лактатацидоза при лечении сахарного диабета типа 2 метформином особенно велика у больных с почечной недостаточностью.

При *инсулинзависимом сахарном диабете* нехватка инсулина приводит к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу (см. гл. 179). Причиной метаболического ацидоза служит усиленное образование ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот. Введение инсулина устраняет нарушение обмена веществ и способствует превращению этих кислот в бикарбонат. Однако у некоторых больных большие потери ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот с мочой препятствуют быстрой регенерации бикарбоната. В этих случаях коррекция метаболического ацидоза протекает медленнее. Характерный запах выдыхаемого воздуха при диабетическом кетоацидозе обусловлен превращением некоторого количества ацетоуксусной кислоты в ацетон — летучее вещество, покидающее кровь через легкие. Гипергликемия вызывает осмотический диурез, что обычно приводит к гиповолемии наряду с существенной потерей калия, натрия и фосфата. Из-за дефицита инсулина и метаболического ацидоза калий перемещается из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Поэтому его концентрация в сыворотке крови вначале часто остается нормальной, несмотря на значительное уменьшение его общего содержания в организме. Если больным не вводить калий, то при лечении их инсулином развивается гипокалиемия.

Из-за недостатка глюкозы образование кетокислот усиливается и при *кетоацидозе в результате голодания*. Это может приводить к развитию ме-

таболического ацидоза. Однако он обычно выражен слабо, так как возрастает экскреция кислоты почками. При алкогольном кетоацидозе (который у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых) причиной ацидоза обычно бывает сочетание приема алкоголя с рвотой и недоеданием. В этих случаях ацидоз нередко выражен сильнее, чем только при голодании, а уровень глюкозы в крови может быть как низким, так и нормальным или даже высоким.

Почечная недостаточность приводит к метаболическому ацидозу потому, что в норме именно почки выводят из организма кислоту, образующуюся в ходе обмена веществ. При легкой или умеренной почечной недостаточности сохранившиеся нефроны обычно справляются с нагрузкой и компенсируют ацидоз, выводя с мочой большее количество кислоты. Метаболический ацидоз развивается тогда, когда СКФ падает ниже 20–30% нормы. У некоторых детей, особенно на фоне ХПН вследствие повреждения почечных канальцев, ацидоз развивается и при более высокой СКФ, поскольку одновременно нарушена и секреция кислоты дистальными канальцами (дистальноканальцевый ПКА).

Причиной метаболического ацидоза может быть *отравление* токсическими веществами. В настоящее время интоксикация салицилатами наблюдается гораздо реже, так как при лихорадке детям больше не назначают аспирин. Острая интоксикация возникает лишь при значительной его передозировке. При постепенном накоплении салицилатов в организме возможна хроническая интоксикация. У взрослых людей среди нарушений кислотно-основного состояния преобладает дыхательный алкалоз, тогда как у детей чаще встречается метаболический ацидоз. Другие признаки отравления салицилатами включают лихорадку, судороги, сонливость и кому. Особенно заметным может быть усиление дыхания (гипервентиляция). Шум в ушах, головокружение и нарушения слуха более характерны для хронической интоксикации салицилатами.

Компонент антифриза этиленгликоль превращается в печени в глиоксиловую и щавелевую кислоты, что приводит к тяжелому метаболическому ацидозу. Усиленная экскреция щавелевой кислоты вызывает появление в моче кристаллов оксалата кальция, оседание которых в канальцах может стать причиной почечной недостаточности.

Токсичность метанола также связана с его превращением в печени в муравьиную кислоту, которая вызывает метаболический ацидоз и другие осложнения, включая повреждение зрительных нервов и ЦНС. Отравление метанолом проявляется тошнотой, рвотой, нарушением зрения и изменениями психического состояния.

Метаболический ацидоз может быть следствием многих врожденных дефектов обмена веществ (см. гл. 133 и 134), приводящих к избыточному образованию кетокислот, молочной кислоты и/или других органических анионов. У некоторых больных одновременно возрастает уровень аммиака в крови. В большинстве случаев ацидоз возникает эпизодически, в периоды острой декомпенсации основного заболевания, причиной которой могут быть погрешности в диете, легкие заболевания или несоблюдение рекомендаций врача. При некоторых врожденных дефектах обмена веществ больные находятся в состоянии хронического метаболического ацидоза.

Клинические проявления. Большинство признаков и симптомов у детей с легким или умеренным метаболическим ацидозом обусловлено исходным заболеванием. Клинические проявления самого ацидоза зависят от степени ацидемии. При адекватной дыхательной компенсации и относительно слабой ацидемии симптомы выражены слабее, чем при сочетании метаболического и дыхательного ацидоза. При рН сыворотки крови меньше 7,2 нарушается функция проводящей системы сердца. Риск аритмий особенно высок у больных с исходными сердечными заболеваниями или другими нарушениями электролитного обмена. Ацидемия снижает реакцию сердца и сосудов на катехоламины, что может приводить к дальнейшему падению АД у детей с гиповолемией или шоком. При ацидемии сужаются сосуды легких, и это особенно опасно для новорожденных с постоянной легочной гипертензией.

При выраженной ацидемии компенсаторное усиление дыхания становится особенно очевидным. Острые изменения обмена веществ при ацидемии включают инсулинорезистентность, ускоренный распад белка и торможение синтеза АТФ. Хронический метаболический ацидоз замедляет развитие детей. Ацидемия стимулирует выход кальция из клеток, что приводит к повышению его концентрации в плазме. При метаболическом ацидозе, обусловленном неорганическими кислотами,

этот эффект проявляется сильнее, чем при лактацидозе, кетоацидозе или дыхательном ацидозе. Тяжелая ацидемия сопровождается нарушениями обмена в головном мозге, приводя в конечном итоге к сонливости и коме.

Диагностика. Причина метаболического ацидоза часто становится ясной из данных анамнеза и физикального обследования больного. В острых случаях обычно имеется понос или недостаточное кровоснабжение тканей. Последнее сопровождается лактатацидозом и легко обнаруживается при физикальном обследовании. Снижение кровотока может быть следствием обезвоживания, острой кровопотери, шока или порока сердца. Замедление развития ребенка позволяет предполагать хронический метаболический ацидоз, сопутствующий почечной недостаточности или ПКА. Внезапно начавшаяся полиурия указывает на недиагностированный ранее сахарный диабет и диабетический кетоацидоз. Метаболический ацидоз с судорогами и/или общей заторможенностью, особенно у грудных детей, может свидетельствовать о врожденном дефекте обмена веществ. Однако более частой причиной метаболического ацидоза с неврологическими признаками и симптомами служит менингит или сепсис, сопровождающиеся лактатацидозом. Особенно важно выявить, не было ли отравления этиленгликолем или метанолом, поскольку в таких случаях можно рассчитывать на быстрый успех специфической терапии. Метаболический ацидоз может быть следствием приема, в том числе и случайного, ряда лекарственных средств. Гепатомегалия на фоне метаболического ацидоза наблюдается у детей при сепсисе, врожденных или приобретенных пороках сердца, печеночной недостаточности или врожденных дефектах обмена веществ.

Лабораторные исследования при метаболическом ацидозе у ребенка должны включать определение концентраций азота мочевины, креатинина, глюкозы и электролитов в крови, а также анализ мочи. Повышенная концентрация азота мочевины и креатинина характерна для нарушения функции почек, тогда как рост отношения азот мочевины/креатинин (более 20:1) подтверждает диагноз прerenальной острой почечной недостаточности и указывает на возможное снижение кровоснабжения тканей и лактатацидоз. Метаболический ацидоз на фоне гипергликемии, глюкозурии и кетонурии свидетельствует о диабетическом кетоацидозе. При врожденном дефекте обмена веществ такое

сочетание признаков встречается менее часто. При голодании развивается кетоз, но метаболический ацидоз если и имеет место, то выражен слабо (уровень HPO_3^- превышает 18 мэкв/л). Умеренный или тяжелый метаболический ацидоз с кетозом не может быть следствием голодания. У большинства плохо питающихся детей метаболический ацидоз объясняется одновременным наличием других нарушений, например гастроэнтерита. Сочетание метаболического ацидоза с кетозом встречается и при врожденных дефектах обмена веществ; в таких случаях уровень сахара в крови не обязательно повышен. Он может быть нормальным или даже сниженным. Причиной метаболического ацидоза с гипогликемией бывает надпочечниковая или печеночная недостаточность. Метаболический ацидоз на фоне нормогликемии и глюкозурии развивается у детей с ПКА типа II при синдроме Фанкони; глюкозурия объясняется нарушением реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах.

Большие потери калия при метаболическом ацидозе нередко приводят к снижению уровня этого катиона в сыворотке крови, несмотря на его выход из клеток во внеклеточное пространство. При поносе большое количество калия теряется в основном со стулом, тогда как при ПКА типа I или II — с мочой. При диабетическом кетоацидозе выходу калия из клеток в кровь способствует дефицит инсулина, и поэтому, несмотря на общее снижение запасов калия в организме, его уровень в сыворотке вначале может возрастать. При ацидозе вследствие почечной недостаточности концентрация калия в крови обычно повышена, так как нарушено его выведение с мочой. Сочетание метаболического ацидоза с гиперкалиемией и гипонатриемией характерно для тяжелого дефицита альдостерона или резистентности к нему. У больных с менее выраженным ПКА типа IV метаболический ацидоз часто сопровождается только гиперкалиемией. У тяжело больных детей с метаболическим ацидозом сочетание почечной недостаточности, распада тканей и выхода калия из клеток может приводить к повышению уровня калия в крови.

При метаболическом ацидозе важное диагностическое значение имеет *анионный интервал плазмы*, величина которого позволяет разделить больных на две группы. Для определения анионного интервала используют уравнение:

$$\text{Анионный интервал} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-].$$

В норме анионный интервал колеблется от 8 до 16 мэкв. Смысл этого понятия иллюстрирует рис. 110.9. Электрическая нейтральность сыворотки обеспечивается равенством концентраций анионов и катионов в ней. Анионный интервал — это разница между измеряемыми концентрациями катионов (натрия) и анионов (хлорид + бикарбонат). Он отражает также разницу между концентрациями катионов (например, калия, магния, кальция) и неизмеряемых анионов (например, альбумина, фосфата, урата, сульфата). Возрастание уровня неизмеряемых анионов приводит к повышению анионного интервала. Например, лактатацидоз характеризуется усиленной продукцией молочной кислоты, состоящей из положительно заряженных ионов водорода и отрицательно заряженных ионов лактата. Большинство водородных ионов нейтрализуется бикарбонатом сыворотки, что сопровождается снижением его концентрации. Оставшиеся ионы водорода снижают pH сыворотки крови, тогда как анионы лактата увеличивают анионный интервал.

Возрастание уровня неизмеряемых анионов сопутствует усиленному образованию водородных ионов при любом метаболическом ацидозе с повышенным анионным интервалом (см. бокс 110.12). При диабетическом кетоацидозе неизмеряемые анионы представлены кетокислотами — ацетоуксусной и β -оксимасляной. При почечной недостаточности неизмеряемые анионы — фосфат, урат и сульфат — задерживаются в организме. Однако их концентрация в этих случаях обычно возрастает в меньшей степени, чем снижается уровень бикарбоната. Таким образом, для метаболического ацидоза при почечной недостаточности характерно сочетание высокого и нормального анионного интервала. Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом особенно типичен для детей с почечной недостаточностью, обусловленной повреждением канальцев (например, при дисплазии почек или обструктивной уропатии), поскольку в таких случаях одновременно имеется и ПКА. При отравлениях изменяется уровень разных неизмеряемых анионов: муравьиной кислоты при отравлении метанолом, гликолевой при отравлении этиленгликолем и лактата и кетокислот при отравлении салицилатами. При врожденных дефектах обмена веществ образование неизмеряемых анионов зависит от конкретного дефекта; эти анионы могут включать кетокислоты, лактат и/или другие

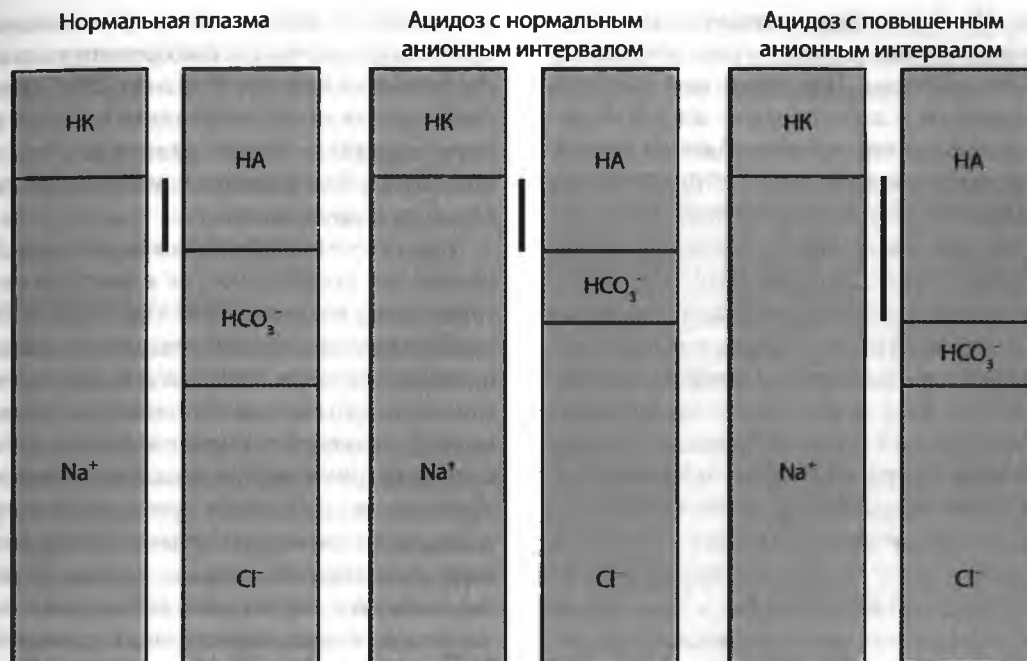


Рис. 110.9. Анионный интервал. Анионный интервал — это разница между концентрацией натрия и суммарной концентрацией хлорида и бикарбоната (вертикальные линии). Концентрация бикарбоната снижается при метаболическом ацидозе как с нормальным, так и с повышенным анионным интервалом. Увеличение анионного интервала при метаболическом ацидозе означает возрастание концентрации неизмеряемых анионов (НА), а его нормальная величина свидетельствует о возрастании концентрации хлорида в сыворотке:

НК — неизмеряемые катионы

органические анионы. При некоторых сопровождающихся ацидозом врожденных дефектах обмена веществ неизмеряемые анионы не образуются и поэтому анионный интервал остается нормальным.

Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом развивается в тех случаях, когда снижение концентрации бикарбоната происходит без возрастания уровня неизмеряемых анионов. Например, при поносе снижение рН и концентрации бикарбоната в сыворотке крови обусловлено потерями последнего со стулом. Как показано на рис. 110.9, электрическая нейтральность при этом обеспечивается возрастанием уровня хлорида в крови. Поэтому метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом называют также гиперхлоремическим. Однако расчет анионного интервала позволяет точнее дифференцировать метаболический ацидоз, чем определение концентрации хлорида, поскольку такой расчет может прямо указать на присутствие неизмеряемых анионов. Концентрация же хлорида в крови увеличивается или снижается соответственно изменениям концентрации натрия

и поэтому не может служить надежным показателем образования неизмеряемых анионов.

Альбумин в норме обуславливает анионный интервал, приблизительно равный 11 мэкв. Снижение концентрации альбумина на 1 г% уменьшает анионный интервал примерно на 4 мэкв/л. Реже к снижению анионного интервала приводит увеличение уровня неизмеряемых катионов — кальция, калия или магния. В то же время снижение их концентрации является очень частой причиной увеличения анионного интервала. В силу широкого диапазона нормальных значений всех этих показателей величина анионного интервала не всегда позволяет установить причину метаболического ацидоза, особенно в легких случаях. Кроме того, у ряда больных (например, у детей с поносом и лактатацидозом вследствие недостаточного кровоснабжения тканей) метаболический ацидоз может иметь сразу несколько причин. Поэтому ориентироваться только на величину анионного интервала не следует; важное диагностическое значение имеют и другие лабораторные показатели, а также анамнез.

Лечение. Наиболее эффективный подход к лечению метаболического ацидоза — это устранение вызвавшей его причины. Например, при диабетическом кетоацидозе и лактатацидозе введение инсулина и восстановление кровоснабжения тканей нормализуют кислотно-основное состояние. Когда исходное заболевание устранить невозможно, показано применение бикарбоната. Метаболический ацидоз у детей, обусловленный ПКА или ХПН, требует длительного лечения основаниями. Больные с острой почечной недостаточностью и метаболическим ацидозом нуждаются в лечении основаниями до тех пор, пока не восстановится почечная экскреция водородных ионов. Иногда основания приходится вводить сразу же. При отравлении салицилатами, например, это ускоряет почечную экскрецию токсического вещества, снижая его уровень в клетках головного мозга. Кратковременное лечение основаниями часто необходимо и при других отравлениях (например, этиленгликолем или метанолом) и врожденных дефектах обмена веществ (например, при недостаточности пируваткарбоксилазы или при пропионовой ацидемии). Некоторые врожденные дефекты требуют хронического введения оснований.

Применение оснований при диабетическом кетоацидозе и лактатацидозе вызывает сомнения. Данных об улучшении прогноза этих состояний при введении бикарбоната недостаточно, а возможные побочные эффекты такого лечения довольно серьезны. Введение бикарбоната натрия может вызывать гипернатриемию или гиперволемию. Кроме того, возможна передозировка бикарбоната, так как он образуется эндогенно при метаболизме лактата или кетокислот. Быстрый переход от ацидемии к алкалемии чреват многими осложнениями, в том числе гипокалиемией и гипофосфатемией. Введение бикарбоната увеличивает образование двуокиси углерода, которая при дыхательной недостаточности может накапливаться в крови. Поскольку она легко проникает в клетки, введение бикарбоната может снижать внутриклеточный рН, ухудшая тем самым функцию клеток. Тем не менее при тяжелом лактатацидозе и диабетическом кетоацидозе у детей все же часто используют бикарбонат.

При хроническом метаболическом ацидозе основания назначают внутрь. Старшим детям дают таблетки бикарбоната натрия, младшим — растворы цитратов, которые в печени превращаются в бикарбонат. Существуют препараты цитрата на-

трия, цитрата калия и смесь обоих цитратных солей в соотношении 1:1. Выбор зависит от потребности больного в калии. У детей с ПКА типа I или II может иметь место гипокалиемия, и им целесообразно назначать именно калиевую соль, тогда как при ХПН в большинстве случаев дополнительный калий противопоказан.

При остром метаболическом ацидозе основания вводят как перорально, так и внутривенно. К внутривенному введению прибегают, как правило, при необходимости быстрой коррекции ацидоза. В неотложных случаях бикарбонат натрия вводят одномоментно, обычно в дозе 1 мэкв/кг. Более мягкий подход заключается в добавлении бикарбоната или ацетата натрия к внутривенно вводимым растворам. При этом во избежание чрезмерной нагрузки натрием из вводимых растворов необходимо удалить равное количество хлорида натрия. В любом случае требуется тщательное наблюдение за больными, позволяющее вовремя менять вводимые дозы. Вместо бикарбоната натрия можно внутривенно вводить карбикарб. При его введении образуется меньше CO_2 , что особенно важно в условиях дыхательной недостаточности. Однако преимущества этого препарата перед бикарбонатом натрия остаются недоказанными. Еще один способ коррекции метаболического ацидоза — гемодиализ, который следует использовать у больных с почечной недостаточностью, особенно при высокой уремии или одновременной гиперкалиемии. Гемодиализ показан также при отравлениях метанолом или этиленгликолем, так как при этом из крови вымываются токсические вещества. Кроме того, тяжелый метаболический ацидоз при таких отравлениях труднее поддается коррекции внутривенным введением бикарбоната. При почечной недостаточности можно проводить и перитонеальный диализ, но поскольку он предусматривает использование лактата, применение этого способа при сопутствующем лактатацидозе вряд ли целесообразно.

Многие причины метаболического ацидоза требуют специфической терапии. При надпочечниковой недостаточности необходимы глюко- и минералокортикоиды, при диабетическом кетоацидозе — инсулин, а при лактатацидозе требуются меры, направленные на устранение гипоксии тканей. При отравлениях метанолом или этиленгликолем наряду с коррекцией ацидоза следует применять средства, препятствующие распаду этих веществ до их токсических метаболитов. Ранее в таких слу-

чаях использовали этанол, но в настоящее время предпочтение отдают фомепизолу, дающему меньше побочных эффектов. И этанол, и фомепизол ингибируют алкогольдегидрогеназу — фермент, осуществляющий первый этап метаболизма этиленгликоля и метанола. Различные специфические средства используют также при врожденных дефектах обмена веществ.

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз у детей чаще всего бывает следствием рвоты или применения диуретиков. Концентрация бикарбоната в крови возрастает, что наблюдается в качестве компенсаторной реакции и при дыхательном ацидозе. Простой метаболический алкалоз характеризуется повышением рН сыворотки (алкалемией), а при одновременном дыхательном ацидозе имеет место ацидемия. При метаболическом алкалозе вентиляция легких снижается, обеспечивая адекватную дыхательную компенсацию. Увеличение концентрации бикарбоната в крови на каждые 10 мэкв/л сопровождается возрастанием P_{CO_2} на 7 мм рт. ст. При адекватной дыхательной компенсации P_{CO_2} никогда не поднимается выше 55–60 мм рт. ст. Если компенсаторное повышение P_{CO_2} меньше ожидаемого, у больного одновременно имеется дыхательный алкалоз, а если больше ожидаемого — дыхательный ацидоз.

Этиология и патофизиология. В норме почки быстро реагируют на метаболический алкалоз увеличением экскреции оснований. Поэтому для развития метаболического алкалоза обычно требуется два условия: во-первых, повышение содержания оснований в организме и, во-вторых, нарушение способности почек экскретировать эти соединения.

В зависимости от уровня хлорида в моче причины метаболического алкалоза делятся на две группы (бокс 110.13). При низком уровне хлорида алкалоз поддерживается *гиповолемией*, поэтому для его коррекции необходимо восполнить внутрисосудистый объем. Гиповолемия в таких случаях связана с потерями натрия и калия, но потери хлорида обычно превышают суммарные потери этих катионов. Поскольку именно потери хлорида служат основной причиной гиповолемии, ее коррекция (и соответственно, устранение метаболического алкалоза) требует введения хлорида. Такую ситуацию называют чувствительной к хлориду. При повышенном же уровне хлорида в моче вос-

полнение внутрисосудистого объема не устраняет метаболический алкалоз, который поэтому называется резистентным к хлориду.

◆ Бокс 110.13. Причины метаболического алкалоза

Чувствительный к хлориду (уровень хлорида в моче менее 15 мэкв/л)

Потери желудочного сока (рвота или аспирация через назогастральный зонд)

Диуретики (петлевые или тиазидные)

Понос с потерей хлорида (MIM 214700)

Кормление питательными смесями с низким содержанием хлорида

Муковисцидоз (MIM 219700)

Алкалоз после длительной гиперкапнии

Резистентный к хлориду (уровень хлорида в моче более 20 мэкв/л)

Высокое АД

- аденома или гиперплазия надпочечников
- глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм (MIM 103900)

- реноваскулярная гипертензия

- ренинсекретирующая опухоль

- недостаточность 17 α -гидроксилазы (MIM 202110)

- недостаточность 11 β -гидроксилазы (MIM 202010)

- синдром Кушинга

- недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (MIM 218030)

- отравление лакрицей

- синдром Лидлла (MIM 177200)

Нормальное АД

- синдром Гительмана (MIM 263800)

- синдром Бартера (MIM 602023)

- введение оснований

Рвота или отсасывание содержимого желудка через назогастральный зонд приводит к *потере желудочного сока* с его высоким содержанием соляной кислоты (HCl). Секреция водородных ионов слизистой оболочки желудка сопровождается высвобождением бикарбоната в кровь. В норме желудочный сок нейтрализует бикарбонат, секретируемый в тонкой кишке. Поэтому чистой потери кислоты не происходит. При потере же желудочного сока у больного развивается метаболический алкалоз.

Метаболический алкалоз в таких случаях поддерживается гиповолемией (хлоридная гиповолемия). Гиповолемия препятствует нормальной реакции почек на метаболический алкалоз. Во-первых, снижается СКФ, что уменьшает количество фильтруемого бикарбоната. Во-вторых, возрастает реабсорбция натрия и бикарбоната в проксимальных

канальцах. Этот эффект гиповолемии опосредуется ангиотензином II и адренергической стимуляцией почек. В-третьих, под действием альдостерона усиливается не только реабсорбция бикарбоната, но и секреция водородных ионов в собирательных трубочках.

Потери желудочного сока приводят не только к гиповолемии, но и к гипокалиемии, которая связана не столько с потерей калия с желудочным соком, сколько с возрастанием его почечной экскреции. Этот эффект опосредуется альдостероном (секреция которого при гиповолемии увеличивается), а также перемещением калия в клетки в условиях метаболического алкалоза. Гипокалиемия, в свою очередь, поддерживает метаболический алкалоз, так как уменьшает потери бикарбоната. Точнее говоря, гипокалиемия усиливает секрецию водородных ионов в дистальных отделах нефрона и стимулирует продукцию аммиака в проксимальных канальцах. Образование аммиака увеличивает экскрецию ионов водорода.

Многие перечисленные механизмы играют роль в патогенезе чувствительного к хлориду метаболического алкалоза и в других ситуациях, например при приеме *петлевых или тиазидных диуретиков*. Диуретики снижают внутрисосудистый объем, что приводит к повышению уровня ангиотензина II и альдостерона, а также к усилению адренергической стимуляции почек. Под влиянием диуретиков возрастает поступление натрия в дистальные отделы нефрона, что способствует экскреции кислоты. Кроме того, диуретики вызывают гипокалиемию, которая усиливает выведение кислоты почками. Усиление экскреции кислоты приводит к метаболическому алкалозу, а уменьшение потерь бикарбоната поддерживает это состояние. Кроме того, при приеме диуретиков возникает так называемый алкалоз от сокращения объема. Потеря жидкости без бикарбоната приводит к повышению его концентрации в оставшемся объеме.

Диуретики часто применяют при отеках, например, при нефротическом синдроме, сердечной или печеночной недостаточности. Во многих таких случаях диуретики уменьшают эффективный внутрисосудистый объем, а компенсаторные реакции на снижение объема обуславливают метаболический алкалоз. Поскольку при этих заболеваниях эффективный внутрисосудистый объем часто снижен исходно, вероятность развития метаболического алкалоза после приема диуретиков особенно велика.

Диуретики повышают экскрецию хлорида, и его уровень в моче, как правило, превышает 20 мэкв/л. По окончании действия диуретиков содержание хлорида в моче падает ниже 15 мэкв/л вследствие его задержки в почках в ответ на уменьшение внутрисосудистого объема. Таким образом, характеристика диуретиков на основании уровня хлорида в моче при данном виде метаболического алкалоза зависит от времени определения хлорида. Тем не менее алкалоз, вызванный диуретиками, зависит от хлорида и устраняется только после восполнения внутрисосудистого объема. Это позволяет отнести его к чувствительному к хлориду метаболическому алкалозу.

Причиной метаболического алкалоза при поносе чаще всего служит потеря бикарбоната стулом. При *поносе с потерей хлорида* (аутосомно-рецессивном заболевании) в кишечнике нарушен обмен бикарбоната на хлорид, что и приводит к избыточным потерям последнего (см. т. 4, п. 421.12). Кроме того, потеря водородных ионов и калия стулом приводит к метаболическому алкалозу и гипокалиемии, которые усугубляются возрастанием почечных потерь этих ионов вследствие гиповолемии. В таких случаях назначают хлориды калия и натрия. Ингибиторы секреции соляной кислоты в желудке ослабляют понос и уменьшают потребность в приеме электролитов.

Питание детей *смесями с крайне низким содержанием хлорида* сопровождается дефицитом этого аниона и приводит к гиповолемии. Такие смеси больше не выпускаются, но раньше у потреблявших их детей развивались метаболический алкалоз и гипокалиемия. При *муковисцидозе* большие количества хлорида натрия теряются с потом, что также может приводить к метаболическому алкалозу, гипокалиемии и гипонатриемии (см. т. 4, гл. 494). При гиповолемии метаболический алкалоз и гипокалиемия обусловлены потерей калия с мочой. Реже развивающаяся при этом гипонатриемия связана не только с потерей натрия, но и с задержкой воды почками вследствие усилий сохранить внутрисосудистый объем (адекватное увеличение секреции АДГ).

К *постгиперкапническому метаболическому алкалозу* может приводить коррекция хронического дыхательного ацидоза. Это часто наблюдается при переводе больных с хроническим поражением легких на ИВЛ. Хронический дыхательный ацидоз сопровождается компенсаторной реакцией почек,

ведущей к повышению концентрации бикарбоната в крови. Сохраняясь после быстрого устранения дыхательного ацидоза, это повышение и является причиной метаболического алкалоза. Снижение уровня хлорида, возникающее в начальной стадии метаболической компенсации дыхательного ацидоза, приводит к уменьшению внутрисосудистого объема и поддерживает метаболический алкалоз. Кроме того, многим детям с хроническим дыхательным ацидозом назначают диуретики, которые еще больше снижают внутрисосудистый объем. Восполнение последнего устраняет метаболический алкалоз.

Причины резистентного к хлориду метаболического алкалоза можно разделить, исходя из АД. Высокое давление свидетельствует о реальном или кажущемся повышении уровня альдостерона. Уровень этого гормона возрастает у детей с аденомой или гиперплазией коры надпочечников. Альдостерон вызывает задержку натрия почками, что и приводит к артериальной гипертонии. Одновременно из-за усиления почечной экскреции ионов водорода и калия развиваются метаболический алкалоз и гипокалиемия. Уровень хлорида в моче не снижается, и поэтому внутрисосудистый объем не только не уменьшается, но даже увеличивается. Увеличение объема и артериальная гипертония обуславливают нормальную экскрецию натрия и хлорида, несмотря на повышение уровня альдостерона. Этот феномен называют «минералокортикоидным ускользанием».

При глюкокортикоидчувствительном гиперальдостеронизме (аутосомно-доминантная патология) секреция альдостерона повышается из-за присутствия регулируемого АКТГ гена альдостеронсинтазы (см. гл. 168). Терапевтическая эффективность глюкокортикоидов при этом заболевании объясняется угнетением гипофизарной секреции АКТГ, что приводит к торможению продукции альдостерона. Патология почечных сосудов и ренинсекретирующие опухоли также приводят к повышению содержания альдостерона, но гипокалиемия и метаболический алкалоз в таких случаях наблюдаются реже, чем артериальная гипертония. При двух формах врожденной гиперплазии коры надпочечников — недостаточности 11β -гидроксилазы и 17α -гидроксилазы — синтезируются повышенные количества минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона (см. гл. 175). Гипертония, гипокалиемия и метаболический алкалоз при недостаточности 17α -гидроксилазы встречаются чаще, чем при недостаточности 11β -гидроксилазы. Продукция 11-дезоксикортикостерона находится под контролем АКТГ, что объясняет эффективность глюкокортикоидов при этих состояниях.

Синдром Кушинга часто сопровождается артериальной гипертонией. Кортизол обладает некоторой минералокортикоидной активностью, и поэтому у таких больных могут иметь место гипокалиемия и метаболический алкалоз.

В почках кортизол способен взаимодействовать с рецепторами минералокортикоидов. В норме этого не происходит, поскольку почечная 11β -гидроксистероиддегидрогеназа превращает кортизол в кортизон, который с минералокортикоидными рецепторами не связывается. При недостаточности этого фермента кортизол в кортизон не превращается и, связываясь с минералокортикоидными рецепторами, действует как минералокортикоид. В этих случаях, несмотря на низкий уровень альдостерона, развиваются гипертония, гипокалиемия и метаболический алкалоз. Тот же феномен наблюдается при отравлении лакрицей, поскольку ее компонент, глициризиновая кислота, ингибирует 11β -гидроксистероиддегидрогеназу. Синдром Лиддла, аутосомно-доминантное заболевание, обусловлен активирующей мутацией гена натриевых каналов в дистальных отделах нефрона. Активация этих каналов является одним из основных эффектов альдостерона, и при постоянной их открытости наблюдаются симптомы гиперальдостеронизма (артериальная гипертония, гипокалиемия и метаболический алкалоз) на фоне низкого содержания самого альдостерона.

Синдромы Бартера и Гительмана представляют собой аутосомно-рецессивные заболевания, характеризующиеся *нормальным артериальным давлением*, повышенным уровнем хлорида в моче, метаболическим алкалозом и гипокалиемией (см. т. 5, гл. 662). У больных с синдромом Бартера нарушена реабсорбция натрия и хлорида в петле Генле. В результате возрастают потери натрия и хлорида с мочой и, подобно ситуации при приеме петлевых диуретиков, развиваются гиповолемия и вторичный гиперальдостеронизм, приводящий к гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Синдром Гительмана обычно протекает легче синдрома Бартера. Потери натрия и хлорида с мочой и гиповолемия обусловлены отсутствием тиазидчувствительного натрий-хлоридного транспортера в дистальных ка-

нальцах. Как и при приеме тиазидных диуретиков, у больных с синдромом Гительмана гиповолемию и вторичный гиперальдостеронизм сопровождают гипокалиемией и метаболическим алкалозом. У детей с этим синдромом наблюдается гипокальциурия и гипомагниемия.

Метаболический алкалоз может быть результатом приема чрезмерного количества оснований. В этих случаях уровень хлорида в моче снижается только при одновременно имеющейся гиповолемии. В ее отсутствие избыток оснований быстро устраняется путем почечной экскреции бикарбоната. Метаболический алкалоз развивается лишь тогда, когда количество поступивших в организм оснований превышает способность почек выводить бикарбонат. Это может наблюдаться у детей, получающих пищевую соду в качестве «домашнего средства» от колики или расстройства желудка. Каждая чайная ложка пищевой соды содержит 42 мэкв бикарбоната натрия. Поскольку низкая СКФ ограничивает способность почек экскретировать бикарбонат, такого рода метаболический алкалоз особенно часто развивается у грудных детей. Он может иметь место и у больных, получающих большие количества бикарбоната натрия в ходе реанимационных мероприятий. Компоненты переливаемой крови в качестве антикоагулянта содержат цитрат, который в печени превращается в бикарбонат, и при переливании больших количеств крови может развиться метаболический алкалоз. Ятрогенный метаболический алкалоз бывает и следствием введения ацетата при полном парентеральном питании. Причиной метаболического алкалоза у детей может быть чрезмерное использование бикарбоната для коррекции лактатацидоза или диабетического кетоацидоза. Это особенно вероятно после устранения основной причины лактатацидоза (например, после восстановления внутрисосудистого объема при тяжелом обезвоживании). Лактат в таких случаях превращается в печени в бикарбонат, который в сочетании с вводимым бикарбонатом и обуславливает метаболический алкалоз. То же самое может иметь место при лечении диабетического кетоацидоза, поскольку введение инсулина ускоряет метаболизм кетокилот с образованием бикарбоната. Однако бикарбонат в таких случаях используют с осторожностью, и, кроме того, массивное выведение кетокилот с мочой предотвращает образование большого его количества. Развитие метаболического алкалоза

вследствие введения оснований наиболее вероятно у больных с нарушением экскреции бикарбоната, например, при одновременной гиповолемии или почечной недостаточности.

Клинические проявления. Симптомы у больных с метаболическим алкалозом обычно обусловлены его причиной и сопутствующими нарушениями электролитного обмена. Так, при чувствительном к хлориду метаболическом алкалозе нередко имеются признаки гиповолемии, например жажда и сонливость. Напротив, при нечувствительном к хлориду метаболическом алкалозе наблюдаются симптомы артериальной гипертензии.

Алкалемия сопровождается перемещением калия в клетки, вызывая снижение его концентрации во внеклеточном пространстве. При этом увеличиваются и потери калия с мочой. Последнее наблюдается при многих состояниях, приводящих к метаболическому алкалозу. Таким образом, при метаболическом алкалозе в большинстве случаев имеются симптомы гипокалиемии (см. п. 110.4).

Признаки самого метаболического алкалоза обусловлены алкалемией. Ее степень зависит от тяжести метаболического алкалоза и одновременного присутствия дыхательных нарушений кислотно-основного состояния. При алкалемии усиливается связывание кальция с альбумином; концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови снижается, что может вызывать симптомы тетании (например, карпопедальный спазм) и судороги.

При метаболическом алкалозе могут возникать аритмии, риск которых возрастает при сопутствующей гипокалиемии. Алкалемия увеличивает токсичность препаратов наперстянки, а противоритмические средства в таких условиях менее эффективны. Кроме того, при алкалемии может снижаться минутный объем сердца. При метаболическом алкалозе происходит компенсаторное ослабление дыхания, приводящее к повышению P_{50_2} . У больных с исходным поражением легких это может привести к гипоксии. При тяжелом метаболическом алкалозе гипоксия вследствие ослабления дыхания возможна даже у лиц с нормальной функцией легких.

Диагностика. Наиболее надежный показатель, позволяющий разграничить причины метаболического алкалоза, — концентрация хлорида в моче. Низкий уровень хлорида в моче характерен для метаболического алкалоза, связанного с гиповолемией (если отсутствуют нарушения обмена

хлорида в почках). Уровень хлорида в моче при метаболическом алкалозе характеризует внутрисосудистый объем точнее, чем уровень натрия, поскольку в норме почки реагируют на метаболический алкалоз усиленной экскрецией бикарбоната. Бикарбонат заряжен отрицательно и выводится только вместе с катионами (обычно натрием или калием). Поэтому при метаболическом алкалозе натрий теряется с мочой, несмотря на гиповолемию, которая в норме должна была бы сопровождаться его задержкой. Таким образом, о состоянии внутрисосудистого объема при метаболическом алкалозе нельзя судить по уровню натрия в моче, тогда как содержание хлорида в моче (в отсутствие нарушений функции почек) надежно отражает состояние объема и позволяет дифференцировать резистентные и чувствительные к хлориду причины метаболического алкалоза.

В основе метаболического алкалоза чаще всего прием диуретиков и потеря желудочного содержимого, что обычно становится ясным из анамнеза. Иногда метаболический алкалоз (как правило, с гипокалиемией) позволяет заподозрить булимию или тайное применение диуретиков (см. т. 1, гл. 55). При булимии уровень хлорида в моче снижен, указывая на уменьшение внутрисосудистого объема от внешней причины. Другого объяснения гиповолемии в этих условиях не существует. Тайный прием диуретиков можно обнаружить путем их определения в моче. Диуретики увеличивают содержание хлорида в моче, но прекращение их приема приводит к падению экскреции хлорида. В редких случаях булимию или отравление диуретиками ошибочно подозревают у детей с легким течением синдромов Бартера или Гительмана. При этих синдромах уровень хлорида в моче всегда повышен, а диуретиков обнаружить не удастся. Метаболический алкалоз и гипокалиемия иногда являются начальными признаками муковисцидоза. Диагностическое значение имеет повышенный уровень хлорида в поте.

Метаболический алкалоз с высоким содержанием хлорида в моче дифференцируют, исходя из АД. При нормальном давлении следует заподозрить синдромы Бартера или Гительмана. Другой возможностью является избыточное введение оснований, но это обычно выясняется из анамнеза. При потреблении ребенком большого количества оснований, например, пищевой соды (о чем родители могут и не сообщать врачу), метаболический

алкалоз обычно сопровождается гипернатриемией. Кроме того, метаболический алкалоз в таких случаях (если только нет сопутствующей гиповолемии) исчезает сразу же после выведения оснований из организма.

При метаболическом алкалозе с повышенным уровнем хлорида в моче и высоким АД следует определить концентрацию ренина и альдостерона в крови. Содержание ренина и альдостерона повышено у детей с реноваскулярной патологией или ренинсекретирующей опухолью. При аденоме или гиперплазии коры надпочечников, а также при глюкокортикоидчувствительном гиперальдостеронизме наблюдаются высокий уровень альдостерона и низкое содержание ренина. Для синдромов Кушинга и Лиддла, отравления лакрицей и недостаточности 17α -гидроксилазы, 11β -гидроксилазы и 11β -гидроксистероиддегидрогеназы характерна низкая концентрация ренина и альдостерона. Подозрения на синдром Кушинга при наличии классических его признаков подтверждаются результатами определения кортизола в суточной моче (см. гл. 167). При недостаточности 17α - и 11β -гидроксилазы повышен уровень 11-дезоксикортикостерона.

Лечение. Подходы к лечению метаболического алкалоза зависят от его тяжести и причины. При легком метаболическом алкалозе у детей ($[HCO_3^-] < 32$) часто удается обойтись без всяких вмешательств, хотя это зависит от конкретных условий. Легкий алкалоз, наблюдающийся при введении стабильных доз петлевых диуретиков ребенку с врожденным пороком сердца, лечения не требует. Однако при той же степени метаболического алкалоза, связанного с отсасыванием желудочного содержимого через назогастральный зонд, лечение может оказаться необходимым. На решение врача влияет и одновременное наличие дыхательных нарушений кислотно-основного состояния. При дыхательном ацидозе некоторое возрастание уровня бикарбоната отражает компенсаторную реакцию и поэтому большее значение имеет степень повышения рН, чем концентрации бикарбоната. Напротив, сочетание дыхательного алкалоза с метаболическим грозит тяжелой алкалемией и лечение показано даже при небольшом повышении уровня бикарбоната.

Умеренный или тяжелый метаболический алкалоз у детей, как правило, требует лечения. Наиболее эффективным подходом является воздействие на причину алкалоза. Иногда можно отказаться от

отсасывания желудочного содержимого или назначить ингибиторы протонной помпы (H^+, K^+ -АТФазы), снижающие секрецию HCl. Дозы диуретиков (если они служат причиной метаболического алкалоза) следует по возможности снижать или вообще отказаться от их применения. В таких случаях помогают также калиевые добавки или использование калийсберегающих диуретиков. Последние не только снижают почечные потери калия, но и, блокируя действие альдостерона, уменьшают секрецию ионов водорода в дистальных отделах нефрона, усиливая тем самым экскрецию бикарбоната. Нередко отказаться от диуретиков невозможно, и поэтому добавки калия и калийсберегающих диуретиков приобретают основное терапевтическое значение. Иногда при тяжелом метаболическом алкалозе применяют ингибитор карбоангидразы ацетазоламид, который тормозит реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах, способствуя выведению больших его количеств с мочой. Больные нуждаются в тщательном наблюдении, так как ацетазоламид увеличивает также потери калия и жидкости с мочой, что может потребовать снижения доз других диуретиков.

Метаболический алкалоз у многих детей относится к категории хлоридчувствительного алкалоза. В таких случаях его коррекция требует введения достаточного количества хлоридов натрия и калия для восполнения внутрисосудистого объема и дефицита калия. При гиповолемии, обусловленной диуретиками, восполнение внутрисосудистого объема может быть противопоказано. Возмещение желудочных потерь натрия и калия (при использовании назогастрального зонда) позволяет уменьшить или предотвратить метаболический алкалоз. В условиях достаточного внутрисосудистого объема и нормальной концентрации калия в крови почки быстро справляются с избытком бикарбоната.

При резистентном к хлориду метаболическом алкалозе, которому сопутствует повышение АД, восполнение внутрисосудистого объема противопоказано, поскольку это еще больше повышает давление и не устраняет алкалоз. В таких случаях лечение направлено на устранение выраженного эффекта альдостерона. При аденомах надпочечников показана хирургическая операция, при отравлении лакрицей следует прекратить ее прием, а при сужении почечных артерий необходимо восстановление почечного кровотока. При глюко-

кортикоидчувствительном гиперальдостеронизме, недостаточности 17α - и 11β -гидроксилазы применяют глюкокортикоиды. Минералокортикоидный эффект кортизола и недостаточности 11β -гидроксиesteroиддегидрогеназы можно ослабить спиронолактоном, который блокирует минералокортикоидные рецепторы. В отличие от этого, при синдроме Лиддла спиронолактон неэффективен; в таких случаях помогает триамтерен или амилорид, блокирующие конститутивно активированные натриевые каналы.

При синдромах Бартера и Гительмана назначают калиевые добавки и калийсберегающие диуретики. Детям с синдромом Гительмана часто необходимы и добавки магния, тогда как при тяжелом синдроме Бартера помогает индометацин.

Дыхательный ацидоз

Дыхательный ацидоз — это чрезмерное повышение содержания двуокиси углерода ($Рсo_2$) в крови. Двуокись углерода, образующаяся в процессе обмена веществ, выводится из организма легкими. При дыхательном ацидозе эффективность этого процесса снижена. Дыхательный ацидоз развивается вследствие либо заболеваний легких (например, тяжелого бронхиолита), либо внелегочной патологии (например, передозировки наркотиков). Здоровые легкие справляются с любыми колебаниями продукции двуокиси углерода в процессе обмена веществ, и избыточная ее продукция сама по себе никогда не приводит к дыхательному ацидозу. При нарушении вентиляции альвеол скорость образования CO_2 может влиять на тяжесть дыхательного ацидоза, но и в данном случае роль этого фактора обычно незначительна.

При дыхательном ацидозе снижается рН крови, хотя нормальная метаболическая компенсация сводит тяжесть ацидемии к минимуму. Острая метаболическая реакция на дыхательный ацидоз возникает уже в первые минуты и заключается в нейтрализации кислоты небикарбонатными буферными системами. В результате происходит ожидаемое увеличение концентрации бикарбоната в плазме, которая возрастает на 1 мэкв/л при повышении $Рсo_2$ на каждые 10 мм рт. ст. (острая компенсация).

При хроническом дыхательном ацидозе метаболическая компенсация более выражена и поэтому ацидемия при том же увеличении $Рсo_2$ оказывается меньшей, чем при остром дыхательном ацидозе.

Хронический дыхательный ацидоз сопровождается усиленной экскрецией кислоты почками. Эта реакция развивается в течение 3–4 сут, и ожидаемое увеличение концентрации бикарбоната в сыворотке крови составляет 3,5 мэкв/л на каждые 10 мм рт. ст. повышения P_{CO_2} (хроническая компенсация).

Возрастание уровня бикарбоната в крови при хроническом дыхательном ацидозе сопровождается снижением содержания хлорида. После быстрой коррекции хронического дыхательного ацидоза уровень бикарбоната в плазме продолжает увеличиваться, у больного развивается метаболический алкалоз. Введение хлоридов в таких случаях устраняет его.

Неадекватная метаболическая компенсация свидетельствует о смешанном нарушении кислотно-основного состояния. Если уровень бикарбоната превышает ожидаемый, то одновременно имеет место метаболический алкалоз, а если этот уровень оказывается ниже ожидаемого — метаболический ацидоз. Для выяснения адекватности метаболической компенсации при дыхательном ацидозе необходима клиническая оценка остроты процесса, поскольку степень повышения уровня бикарбоната в крови при остром и хроническом дыхательном ацидозе различается.

Ту или иную величину P_{CO_2} можно трактовать только после выяснения, имеется ли у больного дыхательный ацидоз. Ацидемия и высокое P_{CO_2} всегда указывают на дыхательный ацидоз, но повышение P_{CO_2} может отражать и адекватную дыхательную компенсацию простого метаболического алкалоза. Алкалемия исключает дыхательный ацидоз, но при смешанных нарушениях он может иметь место при нормальном и даже низком P_{CO_2} . Это может наблюдаться у больных с метаболическим ацидозом при неадекватной дыхательной компенсации (т. е. когда P_{CO_2} выше ожидаемого для данной тяжести метаболического ацидоза).

Этиология и патофизиология. Причины дыхательного ацидоза могут быть как легочными, так и внелегочными (бокс 110.14). К снижению активности дыхательного центра могут приводить поражения ЦНС. Кроме того, этот центр угнетают многие лекарственные средства и наркотики. Сигналы от дыхательного центра достигают дыхательной мускулатуры по нервным путям, и ее слабость может быть следствием нарушения прохождения сигнала на уровне спинного мозга, периферических нервов или нервно-мышечных синапсов. Вентиля-

ция легких ослабляется и при патологии самих дыхательных мышц.

При умеренных поражениях легких гипервентиляция, обусловленная гипоксией или раздражением легочных механо- и хеморецепторов, часто приводит к дыхательному алкалозу. Дыхательный ацидоз развивается лишь при более тяжелой легочной патологии. К нему могут приводить и заболевания верхних дыхательных путей, препятствующие поступлению воздуха в легкие.

Повышенная продукция двуокиси углерода никогда не бывает единственной причиной дыхательного ацидоза, но может утяжелять состояние больных со сниженной вентиляцией. Образование CO_2 возрастает при лихорадке, гипертиреозе, избыточной калорийности питания и высокой физической активности. Усиленная работа дыхательных мышц также увеличивает продукцию CO_2 .

Клинические проявления. При дыхательном ацидозе часто развивается одышка. Однако если он обусловлен угнетением ЦНС или поражением дыхательной мускулатуры, одышка отсутствует.

Симптомы дыхательного ацидоза зависят от степени гиперкапнии. Они обычно более выражены в острых случаях и при наличии гипоксии или метаболического ацидоза. При дыхании комнатным воздухом дыхательный ацидоз всегда сопровождается гипоксией. Нарушения ЦНС могут проявляться страхом, головокружением, головной болью, спутанностью сознания, астериксисом, миоклонией, галлюцинациями, психозом, комой и судорогами.

Ацидемия, независимо от ее причины, нарушает функцию сердечно-сосудистой системы. При рН артериальной крови менее 7,2 снижается сократимость миокарда и реакция сердца и сосудов на катехоламины. Гиперкапния приводит к расширению сосудов головного мозга и сужению сосудов легких. Дыхательный ацидоз увеличивает риск аритмий, особенно на фоне исходных заболеваний сердца.

Диагностика. Причину дыхательного ацидоза часто позволяют установить уже данные анамнеза и осмотра. Заторможенным больным с ослабленным дыханием показаны исследования ЦНС с помощью КТ или МРТ, а иногда и люмбальная пункция, а также токсикологический анализ крови и мочи. Диагностическое и одновременно терапевтическое значение имеет оценка реакции на налоксон. Поражения дыхательной мускула-

◆ Бокс 110.14. Причины дыхательного ацидоза

Угнетение ЦНС

- Энцефалит
- Черепно-мозговые травмы
- Опухоли головного мозга
- Апноэ во сне
- Первичная гиповентиляция легких («проклатие Ундины»)
- Инсульт
- Гипоксическое поражение головного мозга
- Гиповентиляция при ожирении (синдром Пиквика)
- Повышение внутричерепного давления
- Медикаментозные средства
 - наркотики
 - барбитураты
 - анестетики
 - бензодиазепины
 - спирт

Поражения спинного мозга, периферических нервов или нарушения нервно-мышечной передачи

- Паралич диафрагмы
- Синдром Гийена-Барре
- Полиомиелит
- Спинальная амиотрофия
- Клещевой паралич
- Ботулизм
- Миастения
- Рассеянный склероз
- Повреждение спинного мозга
- Медикаментозные средства
 - векуроний
 - аминокликозиды
 - органические фосфаты (пестициды)

Слабость дыхательной мускулатуры

- Миодистрофия
- Гипотиреоз
- Нарушение питания

- Гипокалиемия
- Гипофосфатемия
- Медикаментозные средства
 - сукцинилхолин
 - кортикостероиды

Заболевания легких

- Пневмония
- Пневмоторакс
- Бронхиальная астма
- Бронхиолит
- Отек легких
- Легочное кровотечение
- Респираторный дистресс-синдром взрослых
- Респираторный дистресс-синдром новорожденных
- Муковисцидоз
- Бронхолегочная дисплазия
- Гипоплазия легких
- Аспирация мекония
- Тромбоэмболия ветвей легочной артерии
- Интерстициальный фиброз

Заболевания верхних дыхательных путей

- Аспирация инородных тел
- Ларингоспазм
- Отек Квинке
- Обструктивные апноэ во сне
- Гипертрофия миндалин
- Паралич голосовых связок
- Опухоли окружающей тканей
- Гемангиомы окружающих тканей или трахеи

Прочие

- Окончатый перелом ребер
- Остановка кровообращения
- Кифосколиоз
- Сниженная подвижность диафрагмы из-за асцита или перитонеального диализа

туры нередко сопровождаются слабостью и других мышечных групп. На патологию верхних дыхательных путей указывает стрidor. Диагностике легочных заболеваний помогает рентгенография грудной клетки.

Во многих случаях дыхательный ацидоз имеет сразу несколько причин. Так, у ребенка с бронхолегочной дисплазией может иметь место и слабость дыхательных мышц из-за тяжелой гипокалиемии, связанной с хроническим приемом диуретиков. И наоборот, миодистрофия (синдром Уокера—Варбург) может осложняться аспирационной пневмонией.

Отличить недостаточность дыхательной мускулатуры от собственно легочных заболеваний по-

зволяет расчет градиента концентрации кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови. В случаях гипоксемии, обусловленной собственно легочными заболеваниями, этот градиент увеличивается (см. т. 4, гл. 457 и 458).

Лечение. С дыхательным ацидозом легче всего справиться путем устранения его причины. Иногда (например, при введении налоксона в случаях отравления наркотиками) эффект наступает очень быстро. С другой стороны, пневмония может потребовать приема антибиотиков в течение нескольких дней. Многие случаи хронического дыхательного ацидоза у детей не поддаются лечению, но острые нарушения дыхания, накладывающиеся на хроническое заболевание, обычно устранимы.

При остром дыхательном ацидозе всегда развивается гипоксия, требующая дыхания кислородом. При поражении ЦНС приходится прибегать к ИВЛ, поскольку обычные терапевтические мероприятия в таких случаях неэффективны. Кроме того, гиперкапния вызывает расширение церебральных сосудов и увеличивает внутричерепное давление, что особенно опасно у детей с исходной патологией ЦНС. Легкообратимое угнетение ЦНС (например, при отравлении наркотиками) не требует ИВЛ, но при тяжелой гиперкапнии (P_{CO_2} выше 75 мм рт. ст.) эта процедура обычно необходима (см. пп. 122.3, 122.4 и т. 4, гл. 460). В случаях одновременного метаболического ацидоза, неустранимости исходного заболевания, слабой реакции гипоксии на кислород и грозящей остановки дыхания интубация требуется и при меньшем значении P_{CO_2} .

При хроническом дыхательном ацидозе стимуляция дыхания больше зависит от гипоксии, чем от гиперкапнии. Чрезмерное применение кислорода может ослабить активность дыхательного центра и привести к дальнейшему возрастанию P_{CO_2} . В таких случаях кислород следует использовать с осторожностью.

При хроническом дыхательном ацидозе по возможности избегают ИВЛ, поскольку экстубация больного грозит осложнениями. Однако при острых нарушениях дыхания на фоне хронического дыхательного ацидоза больных обычно переводят на ИВЛ. В таких случаях P_{CO_2} следует снижать постепенно и лишь до нормального для данного больного уровня. У этих больных вследствие метаболической компенсации концентрация бикарбоната в крови исходно повышена и быстрое снижение P_{CO_2} может спровоцировать тяжелый метаболический алкалоз, грозящий аритмиями, снижением минутного объема сердца и церебрального кровотока. Кроме того, длительная ИВЛ, нормализуя P_{CO_2} , блокирует метаболическую компенсацию дыхательного ацидоза, а после экстубации ацидемия может нарастать.

Дыхательный алкалоз

Дыхательный алкалоз (сниженная концентрация двуокиси углерода в крови) обычно является следствием гипервентиляции, которая вначале приводит к чрезмерному выведению CO_2 . В конечном итоге между выведением и образованием CO_2 устанавливается новое равновесие, хотя P_{CO_2} остается низким. У детей, находящихся на экстракорпо-

ральной мембранной оксигенации или гемодиализе, CO_2 непосредственно вымывается из крови.

Возрастание рН крови при простом дыхательном алкалозе ограничено компенсаторной метаболической реакцией: высвобождение ионов водорода из небикарбонатных буферных систем развивается всего за несколько минут. Величину этой реакции можно рассчитать: уровень бикарбоната в плазме снижается на 2 мэкв/л при падении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. (острая компенсация).

При хроническом дыхательном алкалозе метаболическая компенсация выражена в большей степени, так как в почках снижается секреция кислоты, что приводит к падению концентрации бикарбоната в крови. Секреция водородных ионов снижается как в проксимальных, так и в дистальных канальцах. Максимальный эффект метаболической компенсации в этих случаях проявляется лишь через 2–3 сут: уровень бикарбоната в плазме снижается на 4 мэкв/л при падении P_{CO_2} на каждые 10 мм рт. ст. (хроническая компенсация).

Хронический дыхательный алкалоз — единственное нарушение кислотно-основного состояния, при котором адекватная компенсация может обусловить нормализацию рН крови, хотя бы на уровне 7,4.

Для смешанных нарушений кислотно-основного состояния характерна неадекватная метаболическая компенсация. При сочетании дыхательного алкалоза с метаболическим алкалозом уровень бикарбоната оказывается выше ожидаемого, а при сочетании дыхательного алкалоза с метаболическим ацидозом — ниже. Выяснение адекватности компенсации при дыхательном алкалозе требует клинической оценки остроты процесса, поскольку ожидаемая компенсация при остром и хроническом дыхательном алкалозе различна.

Низкий показатель P_{CO_2} не всегда свидетельствует о дыхательном алкалозе. Снижение этого показателя происходит и вследствие адекватной дыхательной компенсации метаболического ацидоза. У больных с ацидезией и низким P_{CO_2} даже при сохраняющемся дыхательном алкалозе преобладает метаболический ацидоз. В отличие от этого, у больных с алкалемией и низким P_{CO_2} всегда имеется дыхательный алкалоз. При сочетании метаболического алкалоза с дыхательным алкалозом P_{CO_2} может быть нормальным, поскольку адекватная дыхательная компенсация метаболического алкалоза увеличивает этот показатель.

Этиология и патопфизиология. Усиление дыхания с развитием дыхательного алкалоза может иметь различные причины (бокс 110.15). Гипоксемия или гипоксия тканей стимулирует периферические хеморецепторы, посылающие активирующие импульсы в дыхательный центр продолговатого мозга. Усиление дыхания приводит к росту содержания кислорода в крови, но P_{CO_2} при этом снижается. Гипоксемия начинает стимулировать дыхание, когда насыщение крови кислородом падает примерно до 90% (P_{O_2} 60 мм рт. ст.). Чем глубже гипоксемия, тем гипервентиляция более выражена. Острая гипоксия стимулирует дыхание сильнее, чем хроническая. Поэтому при хронической гипоксии (например, у больных с цианотическими пороками сердца) дыхательный алкалоз выражен гораздо слабее, чем при острой гипоксии той же степени. Гипоксемия или тканевая гипоксия возникает вследствие множества причин, включая легочные болезни, тяжелую анемию и отравление угарным газом.

В легких присутствуют хеморецепторы и механорецепторы, которые при раздражении и растяжении посылают импульсы в дыхательный центр, откуда поступает сигнал к усилению дыхания. При аспирации инородных тел или пневмонии, например, стимулируются хеморецепторы, при отеке легких — механорецепторы. Большинство состояний, при которых активируются эти рецепторы, сопровождаются гипоксемией, также вызывающей гипервентиляцию легких. При первичной легочной патологии вначале может развиваться дыхательный алкалоз, ухудшающий состояние больного, но его сочетание со слабостью дыхательных мышц часто приводит к ослаблению дыхания и развитию дыхательного ацидоза.

Прямое раздражение дыхательного центра вызывает *гипервентиляцию даже в отсутствие легочной патологии*. Это наблюдается, например, при менингите, кровоизлияниях и травмах ЦНС. При инфарктах или опухолях, локализующихся вблизи дыхательного центра среднего мозга, возрастает как частота, так и глубина дыхания. Такие изменения дыхания предвещают неблагоприятный исход; поражения среднего мозга часто оказываются смертельными. Центральную гипервентиляцию могут вызывать и системные заболевания. Не совсем ясны механизмы, посредством которых к дыхательному алкалозу приводит печеночная патология, но тяжесть алкалоза в таких случаях

◆ Бокс 110.15. Причины дыхательного алкалоза

Гипоксемия или гипоксия тканей

- Пневмония
- Отек легких
- Цианотические пороки сердца
- Застойная сердечная недостаточность
- Бронхиальная астма
- Тяжелая анемия
- Пребывание на высоте
- Ларингоспазм
- Аспирация инородных тел
- Отравление угарным газом
- Эмболия ветвей легочной артерии
- Интерстициальный пневмонит
- Артериальная гипотония

Стимуляция легочных рецепторов

- Пневмония
- Отек легких
- Бронхиальная астма
- Эмболия ветвей легочной артерии
- Гемоторакс
- Пневмоторакс
- Респираторный дистресс-синдром (взрослых или новорожденных)

Центральная стимуляция дыхания

- Патология ЦНС
 - субарахноидальные кровоизлияния
 - энцефалит или менингит
 - травмы
 - опухоли головного мозга
 - инсульт
- Лихорадка
- Боль
- Тревога
- Психогенная гипервентиляция или страх
- Печеночная недостаточность
- Сепсис
- Беременность
- Медикаментозные средства
 - отравление салицилатами
 - теофиллин
 - прогестерон
 - экзогенные катехоламины
 - кофеин
- ИВЛ
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация или гемодиализ

обычно пропорциональна степени печеночной недостаточности. Хронический дыхательный алкалоз, развивающийся при беременности, обусловлен, вероятно, действием прогестерона на дыхательный центр. Салицилаты непосредственно стимулируют дыхательный центр, вызывая дыхательный алка-

лоз, хотя этому часто сопутствует метаболический ацидоз. Дыхательный алкалоз при сепсисе связан, по-видимому, с высвобождением цитокинов.

Гипервентиляция может быть следствием боли, стресса или страха. Психогенная гипервентиляция не связана с каким-либо органическим заболеванием. Она наблюдается у детей, перенесших эмоциональное потрясение, особенно повторное. В таких случаях симптомы острой алкалемии усиливают невроз тревоги, способствуя развитию хронической гипервентиляции.

Дыхательный алкалоз очень часто возникает у детей в условиях ИВЛ, так как при этом отсутствует контроль со стороны дыхательного центра. Кроме того, такие больные обычно находятся под действием седативных и обездвиживающих средств, что снижает основной обмен и уменьшает образование CO_2 . В норме снижение продукции CO_2 и возникающая в результате гипокапния должны ослаблять дыхание, но в условиях ИВЛ эта реакция становится невозможной.

Клинические проявления. Обычно большее беспокойство вызывают симптомы патологических процессов, лежащих в основе дыхательного алкалоза, чем клинические проявления самого этого нарушения кислотно-основного состояния. Хронический дыхательный алкалоз, как правило, протекает бессимптомно, поскольку метаболическая компенсация ограничивает степень алкалемии.

Острый дыхательный алкалоз может вызывать чувство тяжести в груди, сердцебиение, головокружение и дурноту, онемение носогубного треугольника и парестезию конечностей. Менее часто наблюдаются тетания, судороги, мышечные спазмы и обмороки. Головокружение и обмороки связаны, вероятно, со снижением церебрального кровотока вследствие гипокапнии. Действительно, для снижения церебрального кровотока у детей с повышенным внутричерепным давлением используют гипервентиляцию. Парестезия, тетания и судороги частично объясняются снижением уровня ионизированного кальция в крови, поскольку алкалемия увеличивает его связывание с альбумином. Дыхательный алкалоз сопровождается некоторым снижением и уровня калия в крови. При психогенной гипервентиляции симптомы дыхательного алкалоза выражены в наибольшей степени и наряду с ощущением недостатка воздуха усиливают гипервентиляцию.

Диагностика. Во многих случаях дыхательный алкалоз остается скрытым, несмотря на тщательное наблюдение за дыханием больного. Метаболическая компенсация дыхательного алкалоза снижает уровень бикарбоната в сыворотке. Поэтому при определении электролитов крови можно ошибочно диагностировать метаболический ацидоз. В отсутствие явной гипервентиляции метаболический алкалоз выявляется только путем определения газов в артериальной крови.

Гипервентиляция не всегда свидетельствует о первичных нарушениях дыхания. В ряде случаев она представляет собой компенсаторную дыхательную реакцию на метаболический ацидоз. Для первичного метаболического ацидоза характерна ацидемия, и при явной гипервентиляции уровень бикарбоната в крови обычно резко снижен. В отличие от этого, метаболическая компенсация острого дыхательного алкалоза никогда не приводит к падению уровня бикарбоната в крови ниже 17 мэкв/л, а простой метаболический алкалоз сопровождается алкалемией.

Причина дыхательного алкалоза часто становится ясной из данных физикального обследования или анамнеза (например, при легочных и неврологических заболеваниях или цианотическом пороке сердца). Очень частой причиной гипервентиляции является гипоксемия, и ее выявление может указать на тяжелое исходное заболевание, требующее неотложного лечения. Гипоксемию можно обнаружить при осмотре больного (цианоз) или с помощью пульс-оксиметрии. Однако нормальный результат пульс-оксиметрии не исключает гипоксемии в качестве причины гипервентиляции и дыхательного алкалоза. Это объясняется двумя обстоятельствами. Во-первых, метод пульс-оксиметрии недостаточно чувствителен, чтобы выявить легкое снижение Po_2 . Во-вторых, вследствие гипервентиляции Po_2 при дыхательном алкалозе может возрасти до уровня, не изменяющего результат пульс-оксиметрии. Полностью исключить гипоксемию как причину дыхательного алкалоза можно лишь с помощью определения газов в артериальной крови. Следует также подумать о возможности тканевой гипоксии без гипоксемии, как это имеет место при отравлении угарным газом, тяжелой анемии и застойной сердечной недостаточности.

Гипервентиляция в отсутствие гипоксемии наблюдается и при легочной патологии, для выявления которой иногда требуется рентгенография

грудной клетки. При эмболии ветвей легочной артерии изолированный дыхательный алкалоз может иметь место в отсутствие рентгенографических изменений и при нормальном PO_2 , хотя в конечном итоге развивается гипоксия. Диагностика эмболии ветвей легочной артерии требует высокой настороженности; это состояние следует подозревать во всех случаях, когда другие объяснения метаболического алкалоза отсутствуют, особенно при наличии таких факторов риска, как длительный постельный режим или повышенная свертываемость крови (например, при нефротическом синдроме или обнаружении волчаночного антикоагулянта).

Лечение. Дыхательный алкалоз редко требует специфического лечения. Обычно стремятся к устранению его причины. Для коррекции ятрогенного дыхательного алкалоза (если только гипервентиляция не является целью терапии) используют респиратор.

При гипервентиляции, связанной с тревогой, следует попытаться с помощью родителей успокоить ребенка. Могут помочь и бензодиазепины. В острых случаях психогенной гипервентиляции больного заставляют дышать из бумажного мешка, что приводит к повышению P_{CO_2} в крови. Дыхание из бумажного, а не пластикового мешка обеспечивает достаточную оксигенацию и в то же время позволяет увеличить концентрацию CO_2 в мешке. Увеличение P_{CO_2} в крови больного ослабляет симптомы дыхательного алкалоза. К этому методу следует прибегать только при устранении других причин гипервентиляции, и во время всей процедуры необходимо проводить пульс-оксиметрию.

ЛИТЕРАТУРА

- Cadnapaphornchai M. A., Schrier R. W.* Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000; 109: 688–92.
- Khan N., Licata A., Rogers D.* Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: A novel treatment approach. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 217–9.
- Manganaro R., Mami C., Marrone T.* et al. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 2001; 139: 673–5.
- Schoen E. J., Bhatia S., Ray G. T.* et al. Transient pseudo-hypoadosteronism with hyponatremia-hyperkalemia in infant urinary tract infection. *J Urol* 2002; 167: 680–2.
- Shimada T., Mizutani S., Muto T.* et al. Cloning and characterization of fgf23 as a causative factor of tumor-in-

duced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500–5.

- Steiner M., Steiner B., Wilhelm S.* et al. Severe hypophosphatemia during hematopoietic reconstitution after allogenic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1015–6.
- Subramanian R., Khardori R.* Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 1–8.
- Sullivan J. E., Berman B. W.* The pediatric forum: Hypermagnesemia with lethargy and hypotonia due to administration of magnesium hydroxide to a 4-week-old infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1272–4.
- Walton D. M., Thomas D. C., Aly H. Z.* et al. Morbid hypocalcemia associated with phosphate enema in a six-week-old infant. *Pediatrics* 2000; 106: E37.
- Zelikovic I.* Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 19–15.

Глава 111

Поддерживающая и заместительная инфузионная терапия

Если ребенок по каким-то причинам не может принимать пищу внутрь, используют *поддерживающую* инфузионную терапию. При значительной потере воды и/или электролитов (например, через назогастральный зонд или с мочой при ННД) необходима также *заместительная* инфузионная терапия, а при обезвоживании — *восполняющая дефицит* терапия. Ребенок, голодающий накануне хирургической операции, нуждается лишь в поддерживающей инфузионной терапии, тогда как при поносе с обезвоживанием проводят не только поддерживающую, но и восполняющую дефицит терапию. Если понос продолжается долго, одновременно используют и заместительную терапию. В данной главе рассматриваются принципы поддерживающей и заместительной инфузионной терапии. Обезвоживание и восполняющая дефицит терапия обсуждаются в гл. 112.

Поддерживающая терапия. В норме суточное потребление детьми воды и электролитов колеблется в широких пределах. Единственное исключение составляют пациенты с фиксированным режимом кормления (будь то через рот, назогастральный зонд или в условиях полного парентерального пи-

тания). Здоровые дети нормально переносят значительные колебания потребления жидкости благодаря компенсаторным гомеостатическим механизмам регуляции всасывания и экскреции (см. гл. 110). Поддерживающая терапия основана на расчетных нормах потребления воды и электролитов. Однако эти нормы могут служить лишь ориентиром. Переводить ребенка на инфузионную терапию нужно лишь в тех случаях, когда ему необходимо большое количество жидкости (например, при осложнениях серповидноклеточной анемии).

К поддерживающей инфузионной терапии чаще всего прибегают в пред- и послеоперационном периодах, хотя она бывает необходима и нехирургическим больным. Важно точно определить сроки ее начала. Подросткам, голодающим накануне операции, поддерживающая терапия не нужна, так как они легко обходятся без воды в течение 12–18 ч. Однако 6-месячному ребенку, которому предстоит операция по поводу тетрады Фалло, инфузионную терапию следует начинать не позднее чем через 4–6 ч после последнего кормления, так как у маленьких детей обезвоживание развивается быстрее. При тетраде Фалло даже легкая степень обезвоживания грозит цианотическим кризом. Еще большую опасность представляет высокий диурез при ННД, и в этих случаях инфузионную терапию нужно начинать сразу же после прекращения кормления через рот.

Растворы для поддерживающей терапии обычно содержат только воду, глюкозу, натрий и калий. Преимущества таких растворов заключаются в простоте приготовления, устойчивости при хранении, дешевизне и возможности внутривенного введения. С помощью этих растворов достигаются основные задачи поддерживающей инфузионной терапии, которая должна компенсировать потери воды и электролитов не только с мочой и стулом, но и через кожу и легкие.

- Предотвращение обезвоживания.
- Предотвращение электролитных сдвигов.
- Предотвращение кетоацидоза.
- Предотвращение распада белка.

Внутривенно вводимая глюкоза покрывает примерно 20% нормальных потребностей больного в калориях. Этого достаточно для предотвращения кетоацидоза при голодании и ослабления распада белка, возникающего при полном калорическом голодании.

Поддерживающая терапия преследует относительно несложную цель. Вводимые вещества не покрывают потребности в калориях, белке, жирах, минеральных веществах или витаминах. Однако в течение нескольких дней это и необязательно. С другой стороны, поддерживающая терапия не может продолжаться слишком долго, так как ребенок в таких условиях ежедневно теряет по 0,5–1% своей массы тела. Уже через несколько дней необходимо переходить на полное парентеральное питание. Это особенно важно при исходном истощении больного.

Вводимые растворы при поддерживающей терапии, как правило, не содержат кальция, фосфор, магний или бикарбонат. Большинство больных в течение нескольких дней могут обходиться без этих электролитов. Однако иногда приходится вводить и их. Например, при почечном канальцевом ацидозе с мочой теряется большое количество бикарбоната, что грозит развитием ацидемии.

Вода является необходимым компонентом поддерживающей терапии. Потери воды делятся на измеримые (с мочой и стулом) и неизмеримые, или неощутимые (через кожу и легкие). Если их не компенсировать, то возникает жажда, ухудшается самочувствия и, в конце концов, происходит обезвоживание организма.

В задачи поддерживающей терапии входит компенсация облигатных потерь воды, 60% которых приходится на долю мочи. В норме почки способны регулировать потерю воды: суточный диурез может меняться более чем в 20 раз. Поддерживающая терапия освобождает почки от необходимости значительного разведения или концентрирования мочи, облегчая тем самым работу гомеостатических механизмов сохранения внутрисосудистого объема. Существование таких механизмов позволяет обойтись без абсолютно точного определения потребности в воде, что очень важно, поскольку формулы расчета этой потребности недостаточно точны. Количество вводимой жидкости зависит от массы тела больного (табл. 111.1). Маленькие дети нуждаются в большом количестве воды на 1 кг массы тела. Необходимо помнить, что при избыточной массе тела такие расчеты дают завышенные результаты. Кроме того, существуют верхние пределы объема вводимой жидкости, составляющие для взрослых людей 2,0–2,5 л/сут. Важным параметром является скорость внутривенного введения жидкости. Для

ее определения можно воспользоваться следующими данными (максимальная скорость 100 мл/ч).

- 0–10 кг: 4 мл/кг/ч;
- 10–20 кг: 4 мл/ч + 2 мл/кг/ч × (масса тела — 10 кг);
- > 20 кг: 60 мл/ч + 1 мл/кг/ч × (масса тела — 20 кг).

Таблица 111.1

Количество жидкости при поддерживающей терапии

Масса тела	Количество жидкости в сутки
0–10 кг	100 мл/кг
11–20 кг	1000 мл + 50 мл на каждый 1 кг > 10 кг
> 20 кг	1500 мл + 20 мл на каждый 1 кг > 10 кг*

* Максимальное общее количество жидкости в сутки — 2400 мл.

Электролиты. Поддерживающая терапия должна компенсировать потери натрия, калия и хлорида с мочой и стулом. Хотя в большинстве случаев организм способен регулировать скорость этих потерь, внутривенное введение электролитов снимает нагрузку с гомеостатических механизмов и предупреждает возможные электролитные сдвиги. Необходимые количества натрия и калия при поддерживающей терапии указаны ниже. Не менее 50% этих катионов следует вводить в виде хлоридов.

Количество электролитов при поддерживающей терапии:

- натрий: 2–3 мэкв/кг/сут;
- калий: 1–2 мэкв/кг/сут.

Глюкоза. Растворы для поддерживающей терапии обычно содержат 5% глюкозы (17 калорий в 100 мл), что покрывает 20% суточной потребности в калориях. Такие количества глюкозы предотвращают образование кетоновых тел и тормозят распад белка, но на таком режиме ребенок все же теряет массу тела. Это и определяет необходимость замены поддерживающей терапии на полное парентеральное питание, если прием пищи внутрь невозможен в течение нескольких дней. Растворы для поддерживающей терапии не содержат и таких необходимых компонентов пищи, как белок, жиры, витамины и ряд минеральных веществ.

Растворы для инфузионной терапии. В табл. 111.2 указан состав обычно используемых растворов. Физиологический раствор и раствор Рингера с лактатом — изотонические растворы (т. е. их осмоляльность примерно соответствует

осмоляльности плазмы). Изотонические растворы, как правило, применяют для быстрой коррекции гиповолемии (см. гл. 112). Для поддерживающей терапии у детей обычно используют 0,5- и 0,25-NS (NS — нормальный солевой раствор), содержащие 5% декстрозы. Концентрация калия хлорида может составлять 20 или 10 мэкв/л. Иногда калий вообще не добавляют. Все эти растворы имеются в продаже. В клинике можно приготовить специальные растворы с разными концентрациями глюкозы, натрия и калия. Можно добавлять и другие электролиты — кальций, магний, фосфат, ацетат и бикарбонат. Приготовление таких растворов требует времени, и они гораздо дороже готовых. Введение специальных растворов необходимо лишь при исходных нарушениях электролитного обмена. Использование готовых растворов экономит время и деньги.

Таблица 111.2

Состав растворов для поддерживающей инфузионной терапии

Раствор	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ²⁺	Лактат
Физиологический раствор (0,9% NaCl)	154	154	—	—	—
0,5-NS (0,45% NaCl)	77	77	—	—	—
0,25-NS (0,225% NaCl)	38,5	38,5	—	—	—
Раствор Рингера с лактатом	130	109	4	3	28

В норме осмоляльность плазмы составляет 285–295 мосм/кг. Введение растворов с гораздо меньшей осмоляльностью чревато набуханием эритроцитов и гемолизом. Поэтому 0,25-NS (осмоляльность 77 мосм/кг) вводить нельзя, тогда как тот же раствор на 5% глюкозе (осмоляльность 355 мосм/кг) или 0,5-NS на 5% глюкозе + 20 мэкв/л калия хлорида (осмоляльность 472 мосм/кг) вводить можно.

Выбор растворов для поддерживающей терапии. После расчета потребности в воде и электролитах, как правило, вводят 0,25- либо 0,5-NS на 5% глюкозе + 20 мэкв/л калия хлорида. Для детей с массой тела менее 20–25 кг лучше использовать 0,25-NS, так как они нуждаются в большом количестве воды на 1 кг массы тела. Старшим детям и взрослым можно вводить и 0,5-NS. Эти рекомендации действительны лишь при отсутствии исходных заболеваний, которые могут потребовать изменения объема или электролитного состава вводимых растворов (например, при почечной не-

достаточности растворы с 20 мэкв/л калия могут быть чрезмерно концентрированными). Введение таких растворов предполагает нормальную работу гомеостатических механизмов экскреции воды, натрия и калия с мочой. Если же эти механизмы исходно нарушены, то электролитный состав и скорость введения жидкости приходится подбирать эмпирически.

Колебания количества вводимой воды. Расчет нужного количества воды при поддерживающей терапии базируется на стандартных оценках водных потерь. Однако такие оценки не всегда точны. Нормальные пути и величины водных потерь, которые должна компенсировать поддерживающая терапия: моча — 60%; неощутимые потери — 35% (через кожу и легкие); стул — 5%. Наибольшее количество воды теряется с мочой. Примерно $\frac{1}{3}$ вводимой воды предназначена для компенсации неощутимых ее потерь через кожу и легкие, в том числе и путем испарения. Эти потери невозможно измерить. Со стулом в норме теряется лишь небольшое количество воды.

Нужное количество воды зависит от клинической ситуации. При профузном поносе у ребенка оно должно быть больше, а при уменьшении неощутимых потерь (например, при ингаляции прохладного влажного воздуха) — меньше. Необходимо знать, какой из трех путей водных потерь изменен у данного больного и рассчитывать соответственно объем вводимых растворов и концентрацию электролитов в них.

В табл. 111.3 перечислены клинические ситуации, требующие изменения количества вводимой воды. Очень много воды может теряться через кожу. Это часто происходит у новорожденных, особенно недоношенных, которых содержат в условиях искусственного обогрева или светолечения. Неощутимые потери воды у недоношенных новорожденных могут достигать 100–200 мл/кг в сутки. Массивные потери воды и электролитов происходят и при ожогах, для которых существуют специальные правила инфузионной терапии (см. гл. 127). Значительные количества воды и электролитов могут теряться с потом (особенно в жарком климате). При муковисцидозе возрастают потери натрия через кожу. У некоторых детей с псевдогипоальдостеронизмом также увеличивается потеря соли через кожу.

При лихорадке усиливается испарение воды с поверхности кожи. Эти потери в определенной

мере предсказуемы: повышение температуры тела на каждый градус сверх 38 °C увеличивает необходимое количество вводимой воды на 10–15%. Это справедливо лишь для больных с постоянной лихорадкой; кратковременный подъем температуры практически не увеличивает потребность в воде.

Таблица 111.3

Изменения потребности в воде

Путь потери воды	Причины повышенной потребности в воде	Причины сниженной потребности в воде
Через кожу	Искусственное обогревание Лихорадка Потливость Ожоги	Дыхание прохладным влажным воздухом в палатке
Через легкие	Одышка Трахеостомия	Использование увлажняющего респиратора Дыхание прохладным влажным воздухом в палатке
Через ЖКТ	Понос Рвота Отсасывание содержимого желудка через назогастральный зонд	
Через почки	Полиурия	Олигурия/анурия
Прочие	Дренаживание при хирургических операциях Выход воды в третье пространство	Гипотиреоз

Испарение воды из легких усиливается при одышке или после трахеостомии. Применение увлажняющего респиратора значительно снижает неощутимые потери воды. Прохладный влажный воздух уменьшает испарение с поверхности кожи и легких. Количественно определить потери воды в таких случаях очень трудно.

Заместительная инфузионная терапия. Значительное количество воды и электролитов может теряться через ЖКТ. Потери калия при этом часто приводят к гипокалиемии. Из-за больших потерь бикарбоната при поносе у детей обычно развивается метаболический ацидоз, чему способствует также лактатацидоз вследствие гиповолемии и недостаточного кровоснабжения тканей. Наоборот, при рвоте или отсасывании содержимого желудка через назогастральный зонд развивается метаболический алкалоз.

В норме потери через ЖКТ достаточно малы. Поэтому любое их возрастание требует соответствующего увеличения количества внутривенно вводимой жидкости. Поскольку объем стула можно измерить, добавление соответствующего количества воды к расчетному позволяет удовлетворить возросшую потребность больного. Дополнительная потребность в электролитах также соответствует их потере, которая компенсируется внутривенным введением нужных растворов.

Потери за следующие сутки предвидеть невозможно. Поэтому их лучше не предупреждать, а восполнять по мере необходимости. При поддерживающей терапии потери через ЖКТ обычно не учитываются, но если они возрастают, то следует вводить раствор с примерно той же концентрацией электролитов, что и в теряемой жидкости. В зависимости от скорости потерь растворы вводят каждые 1–6 ч. Чем быстрее теряется жидкость, тем соответствующие растворы вводят чаще. Например, если за 4 ч через назогастральный зонд теряется 200 мл жидкости, то такое же количество должно быть введено больному за следующие 4 ч (скорость введения 50 мл/ч). Точно так же компенсируют последующие потери. Угроза обезвоживания требует более частого введения жидкости, например каждые 1–2 ч.

Дети очень часто теряют жидкость из-за *поноса*. Важно иметь четкий план компенсации таких потерь. Электролитный состав вводимых растворов должен соответствовать составу теряемой жидкости. Из-за возможности значительных отклонений от средней концентрации электролитов в стуле (бокс 111.1) лучше всякий раз определять эту концентрацию, особенно при сильном поносе или нарушении электролитного состава крови.

Потеря желудочной жидкости в результате рвоты или отсасывания содержимого желудка через назогастральный зонд может также приводить к обезвоживанию. Не менее часто при этом возникают нарушения электролитного обмена, особенно гипокалиемия и метаболический алкалоз. Такие осложнения можно предупредить заместительной терапией. Электролитный состав желудочной жидкости на протяжении суток значительно меняется. На содержание электролитов в этой жидкости влияют также антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы водородного насоса. Ориентиром для заместительной терапии в таких случаях могут служить данные о составе желудочной жидкости

◆ Бокс 111.1. Инфузионная терапия при поносе

Средний электролитный состав каловых масс при поносе

Натрий: 55 мэкв/л

Калий: 26 мэкв/л

Бикарбонат: 15 мэкв/л

Компенсация текущих потерь

0,25-NS на 5% глюкозе + 15 мэкв/л бикарбоната + 25 мэкв/л калия хлорида

Раствор вводят каждые 1–6 ч в количестве, соответствующем потере жидкости со стулом

(бокс 111.2), но прямые определения электролитов в ней позволяют подобрать необходимый раствор более точно.

◆ Бокс 111.2. Инфузионная терапия при рвоте или потере электролитов через назогастральный зонд

Средний электролитный состав желудочной жидкости

Натрий: 60 мэкв/л

Калий: 10 мэкв/л

Хлорид: 90 мэкв/л

Компенсация текущих потерь

0,5-NS на 5% глюкозе + 10 мэкв/л калия хлорида

Раствор вводят каждые 1–6 ч в количестве, соответствующем потере

Несмотря на относительно низкую концентрацию калия в желудочной жидкости, при ее потере часто развивается гипокалиемия. Большую роль в таких случаях играют сопутствующие потери калия с мочой (см. гл. 110). Для компенсации предшествующих или текущих потерь калия может потребоваться добавление его к вводимым растворам. Соответствующая гидратация больных приводит к снижению синтеза альдостерона и тем самым уменьшает потери калия с мочой.

Самое большое количество воды теряется с мочой. При почечной недостаточности или синдроме гиперсекреции АДГ диурез снижается. Олигурия или анурия уменьшает потребности в воде и электролитах, и поддерживающая терапия в таких условиях может привести к перегрузке объемом. В других ситуациях (например, при постобструктивном диурезе, в полиурической фазе острого канальцевого некроза, при сахарном и несахарном диабете) объем мочи, напротив, возрастает. Во избежание обезвоживания поддерживающая терапия в таких случаях требует введения большего коли-

чества жидкости. При несахарном диабете концентрация электролитов в моче, как правило, низкая, тогда как дети с ювенильным нефроптозом или постобструктивной полиурией теряют большое количество электролитов с мочой.

Принципы инфузионной терапии при сниженном или увеличенном диурезе сходны (бокс 111.3). Возмещение неощутимых потерь достигается путем введения жидкости со скоростью, втрое меньшей необходимой для обычной поддерживающей терапии. В случае анурии одно лишь возмещение неощутимых потерь теоретически должно поддерживать жидкостный баланс. У каждого отдельного больного при компенсации неощутимых потерь необходим контроль массы тела и потери жидкости. При почечной недостаточности нельзя вводить много калия, поскольку он выводится в основном именно почками.

◆ **Бокс 111.3.** Инфузионная терапия при измененном диурезе

Олигурия/анурия

Возмещение неощутимых потерь (введение жидкости со скоростью, равной $\frac{1}{3}$ необходимой для поддерживающей терапии).

Возмещение потерь жидкости с мочой (мл/мл) 0,5-NS.

Полиурия

Возмещение неощутимых потерь (введение жидкости со скоростью, равной $\frac{1}{3}$ необходимой для поддерживающей терапии)

Определение электролитов в моче.

Возмещение потерь жидкости с мочой (мл/мл) раствором, приготовленным с учетом измеренной концентрации электролитов в моче.

Даже при олигурии необходимо компенсировать потерю жидкости с мочой. Это особенно важно при острой почечной недостаточности, при которой возможно медленное увеличение диуреза. Если в таких случаях компенсировать только неощутимые потери воды, то это грозит обезвоживанием и нарастанием почечной недостаточности. Вначале достаточно вводить 0,5-NS, но значительное увеличение диуреза может потребовать снижения концентрации соли в растворе.

При полиурии можно обойтись без расчета «нормального» диуреза и вводить избыток жидкости, компенсируя как неощутимые ее потери, так и потери с мочой. Концентрация натрия и калия во вводимом растворе должна соответствовать их концентрации в моче.

Значительные потери жидкости при дренировании полостей тела также требуют замещения соответствующими растворами. Количество жидкости, поступающее из внутрисосудистого пространства в интерстициальное (третье пространство) точно измерить трудно. Тем не менее эти потери могут быть очень большими и приводить к уменьшению внутрисосудистого объема, несмотря на прибавку массы тела и отеки. Количество вводимой жидкости в таких случаях определяют эмпирически. Риск гиповолемии особенно высок при абдоминальных операциях. Жидкость, теряемая в третье пространство или при дренировании грудной полости, изотонична. Поэтому эти потери компенсируют обычно физиологическим раствором или раствором Рингера с лактатом. Потерю жидкости в третье пространство оценивают путем постоянной регистрации внутрисосудистого объема. Дренирование грудной полости может приводить к значительным потерям белка, что иногда требует введения 5% раствора альбумина.

Глава 112

Восполняющая инфузионная терапия

Понос у детей очень часто приводит к обезвоживанию. В большинстве случаев оно устраняется приемом воды внутрь (см. гл. 113). В данной главе специально рассматривается инфузионная терапия обезвоживания, хотя ее принципы во многом совпадают с принципами пероральной регидратации.

Клинические проявления. Приступая к лечению обезвоживания у детей, прежде всего оценивают ее степень, от которой зависит как неотложность корректирующих мероприятий, так и необходимый объем жидкости. Клинические проявления обезвоживания различной степени суммированы:

- **Легкое обезвоживание (3–5%):** нормальный или учащенный пульс, уменьшение количества мочи, жажда, нормальные результаты физического обследования.
- **Умеренное обезвоживание (7–10%):** тахикардия, отсутствие или резкое уменьшение количества мочи, раздражительность или сонливость, запавшие глаза и роднички, мало слез, сухие сли-

зистые оболочки, кожа тонкая, холодная и бледная, микроциркуляция в ней нарушена.

- **Тяжелое обезвоживание (10–15%)**: учащенный и слабый пульс, сниженное АД, моча не выделяется, резкое западение глаз и родничков, отсутствие слез, сухость слизистых оболочек, кожа тонкая, холодная и пятнистая, резкое нарушение микроциркуляции в ней.

При легком обезвоживании клинические признаки и симптомы практически отсутствуют. Грудной ребенок может испытывать жажду, а внимательные родители иногда замечают, что он мочится реже и меньше. Из анамнеза можно выяснить приблизительную потерю жидкости. В этих случаях масса тела обычно снижается не более чем на 5%. При умеренном обезвоживании у ребенка имеются отчетливые клинические признаки и симптомы. Учащенный пульс и малое количество мочи свидетельствуют об уменьшении внутрисосудистого объема. Снижение массы тела достигает 10%, что требует достаточно быстрого вмешательства. Грудной ребенок с тяжелым обезвоживанием выглядит явно больным. Снижение АД может указывать на недостаточное кровоснабжение жизненно важных органов. В этих случаях необходимо принимать быстрые и решительные меры. Примерная потеря массы тела составляет 15%. По возможности используют инфузионную терапию. У старших детей и взрослых обезвоживание легкой, умеренной и тяжелой степени проявляется снижением массы тела примерно на 3, 6 и 9% соответственно. Эта разница объясняется тем, что у грудных детей на долю воды приходится больший процент массы тела (см. гл. 110). Осмотр позволяет оценить степень обезвоживания лишь приблизительно, и поэтому в ходе лечения любого пациента необходимо постоянно наблюдать за состоянием больного. При гипернатриемическом обезвоживании его степень легко недооценить, поскольку выход воды из клеток в плазму маскирует снижение внутрисосудистого объема. Обратная ситуация при гипонатриемическом обезвоживании: опасное уменьшение внутрисосудистого объема возникает при менее тяжелом дефиците жидкости.

Причина обезвоживания обычно становится ясной из анамнеза, который позволяет также заранее определить, имеется ли у больного изотоническое (нормальная концентрация натрия в крови), гипо- или гипернатриемическое обезвоживание. У новорожденных, получающих недостаточное количе-

ство грудного молока, часто развивается именно гипернатриемическое обезвоживание. Гипернатриемию следует предполагать у любого ребенка, теряющего изотоническую жидкость и потребляющего мало воды, как это бывает при поносе и рвоте на фоне анорексии. Напротив, если при поносе ребенок потребляет много бессолевого жидкости (воды или разведенных питательных смесей), то обезвоживание у него может быть гипонатриемическим.

У некоторых детей при обезвоживании развивается жажда, тогда как у других именно недостаточное потребление воды служит причиной обезвоживания. Подобно этому, хотя при обезвоживании выделение мочи обычно уменьшается, у больных с несхарным диабетом, сольтеряющей нефропатией или гипернатриемическим обезвоживанием диурез может оставаться обманчиво высоким.

Признаки и симптомы обезвоживания обычно пропорциональны его степени. На ввалившиеся глаза у ребенка врач может и не обратить внимания, и в этом случае важно прислушаться к словам родителей. Упругость кожи можно оценить, пощипывая живот и грудь ребенка. При обезвоживании кожная складка долго не расправляется. У недоношенных или недокармливаемых грудных детей судить об упругости кожи довольно трудно. Уменьшение внутрисосудистого объема активирует симпатическую нервную систему и вызывает тахикардию; иногда усиливается и потливость. При обследовании больного и оценке его реакции на терапию важно обращать внимание на постуральные изменения АД. Потери бикарбоната со стулом или лактатацидоз, обусловленный плохим кровоснабжением ткани, приводят к метаболическому ацидозу, который может сопровождаться одышкой.

Лабораторные исследования. Для оценки типа и степени обезвоживания ребенка важны многие лабораторные данные. Тип обезвоживания можно определить по концентрации натрия в крови. Метаболический ацидоз может быть следствием поноса (потери бикарбоната со стулом), вторичной почечной недостаточности или лактатацидоза из-за сниженного кровоснабжения тканей. Выявлению причин метаболического ацидоза помогает определение анионного интервала (см. гл. 110). Потери электролитов при рвоте или через назогастральный зонд, напротив, приводят к метаболическому алкалозу. Вследствие потерь калия при поносе может возникнуть гипокалиемия. При рвоте в развитии гипокалиемии играют роль не только

желудочные потери калия, но и метаболический алкалоз, а также потери калия с мочой. В отличие от этого, метаболический ацидоз, сопровождающийся перемещением калия из плазмы в клетки, как и почечная недостаточность, может приводить к гиперкалиемии. Возможность сочетания механизмов нарушений кислотно-основного состояния не позволяет судить об уровне калия в крови только на основании анамнеза.

Определенное значение имеет уровень азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. При гиповолемии в отсутствие почечной недостаточности азот мочевины может возрасти без заметных изменений концентрации креатинина. Это обусловлено усилением пассивной реабсорбции мочевины в проксимальных канальцах, сопровождающей задержку натрия и воды в почках. При недостаточном потреблении белка умеренное или тяжелое обезвоживание не всегда приводит к повышению уровня азота мочевины, поскольку образование мочевины зависит от распада белка. И наоборот, при усиленном образовании мочевины расхождение между уровнем азота мочевины и концентрацией креатинина может быть особенно значительным. Это наблюдается при желудочно-кишечных кровотечениях или введении глюкокортикоидов, которые усиливают распад белка. Значительное возрастание концентрации креатинина свидетельствует о почечной недостаточности, хотя при кетоацидозе такое возрастание может быть ложным. Причиной почечной недостаточности у детей с гиповолемией чаще всего служит острый канальцевый некроз, обусловленный снижением внутрисосудистого объема. Однако иногда у ребенка имеется ранее невыявленная ХПН или острая почечная недостаточность, обусловленная другими причинами. Например, тяжелое обезвоживание у грудных детей часто приводит к тромбозу почечных вен, который может сопровождаться тромбоцитопенией и гематурией (см. т. 5, п. 651.3). С возрастом концентрация креатинина увеличивается (см. рис. 639.6), и поэтому нормальный для взрослых его уровень у грудного ребенка (1 мг%) указывает на тяжелую почечную недостаточность. Концентрация азота мочевины и креатинина зависит от стадии патологического процесса. Мочевина и креатинин постепенно накапливаются в крови по мере снижения их экскреции почками. При остром тяжелом обезвоживании, несмотря на выраженную почечную недостаточность, концентрация креатинина в крови может быть

слегка повышена, но со временем это увеличение достигает высокой степени.

Удельный вес мочи при значительном обезвоживании обычно повышен и после регидратации нормализуется. Хотя у грудных детей способность почек концентрировать мочу снижена, тяжелое обезвоживание сопровождается повышением удельного веса мочи даже у ребенка в возрасте нескольких недель. Удельный вес мочи менее 1,02 свидетельствует о практическом отсутствии обезвоживания или о нарушенной способности концентрировать мочу, как это имеет место при ХПН или несахарном диабете (первичном или вторичном). При обезвоживании в моче могут обнаруживаться гиалиновые и зернистые цилиндры, а также отдельные лейкоциты и эритроциты. Протеинурия достигает 30–100 мг%. Эти изменения обычно не связаны с тяжелым поражением почек и при регидратации исчезают.

Гемоконцентрация приводит к увеличению гематокрита и повышению уровня гемоглобина и белка в крови. Восполнение дефицита жидкости устраняет и эти сдвиги. Нормальный уровень гемоглобина при остром обезвоживании может маскировать исходную анемию. Сниженная концентрация альбумина в крови может быть связана как с хроническими состояниями (истощение, нефротический синдром и болезни печени), так и с острым увеличением проницаемости капилляров. Острая или хроническая экссудативная энтеропатия также приводит к снижению концентрации альбумина в сыворотке крови.

Расчет дефицита жидкости и электролитов. Потеря воды при обезвоживании почти всегда сопровождается потерей натрия и калия. В большинстве случаев имеет место изотоническое обезвоживание, концентрация натрия в сыворотке крови остается нормальной. При изотоническом обезвоживании вследствие гастроэнтерита дефицит воды равен произведению процента обезвоживания на массу тела больного. Дефицит натрия и калия рассчитывают с учетом дефицита воды:

$$\text{ДЕФИЦИТ ВОДЫ} = \text{Процент обезвоживания} \times \text{масса тела.}$$

$$\text{ДЕФИЦИТ НАТРИЯ} = \text{Дефицит воды} \times \times 80 \text{ мэкв/л.}$$

$$\text{ДЕФИЦИТ КАЛИЯ} = \text{Дефицит воды} \times 30 \text{ мэкв/л.}$$

Лечение обезвоживания. Прежде всего необходимо обеспечить достаточное кровоснабжение

тканей. Это требует восстановления внутрисосудистого объема изотонической жидкостью (физиологическим раствором или раствором Рингера с лактатом), которую вводят внутривенно обычно в количестве 20 мл/кг в течение примерно 20 мин. При легком обезвоживании можно обойтись без внутривенных вливаний, но при тяжелом часто приходится проводить их несколько раз и с большей скоростью.

Иногда для инфузионной терапии используют кровь, 5% раствор альбумина или плазму. Однако чаще всего достаточно вводить физиологический раствор, что не только дешевле, но и снижает риск инфекции. Переливание крови показано лишь при выраженной анемии или кровопотере, а введение плазмы — при коагулопатии. При гипоальбуминемии состояние ребенка можно улучшить введением 5% раствора альбумина, хотя имеются данные, что у взрослых введение альбумина увеличивает смертность от обезвоживания.

Начальный этап регидратации завершается восстановлением внутрисосудистого объема. При этом обычно улучшается общее состояние больного, снижается частота сердцебиений, нормализуется АД, возрастает кровоснабжение тканей; ребенок становится более оживленным.

После восстановления внутрисосудистого объема следует наметить план инфузионной терапии на следующие сутки. Обычно он соответствует приведенному в боксе 112.1. При изотоническом обезвоживании весь дефицит жидкости должен быть восполнен за 24 ч. Одновременно проводят поддерживающую инфузионную терапию и восполняют потери жидкости. Больным с изотонической дегидратацией, как правило, вводят 0,5-NS на 5% глюкозе, содержащий 20 мэкв/л калия хлорида. При легком обезвоживании у ребенка с массой тела менее 10–20 кг обычно используют раствор с меньшей концентрацией натрия (0,25-NS). Легкое обезвоживание требует инфузионной терапии лишь при невозможности введения жидкости внутрь (см. гл. 113). В зависимости от клинической ситуации может возникнуть необходимость в снижении или, реже, повышении концентрации калия в крови. Калий обычно добавляют к внутривенно вводимым растворам, только если больной способен мочиться. 50% всей жидкости вводят в первые 8 ч; из этого количества следует вычесть объем ранее введенной жидкости. Остальную жидкость вводят в течение следующих 16 ч.

◆ Бокс 112.1. Инфузионная терапия при обезвоживании

Восстановление внутрисосудистого объема

Физиологический раствор: 20 мл/кг в течение 20 мин (повторять до полного восстановления внутрисосудистого объема)

Расчет суточных потребностей в воде

Расчет количества воды, необходимого для поддерживающей терапии

Расчет дефицита воды

Расчет суточных потребностей в электролитах

Расчет поддерживающего количества натрия и калия

Расчет дефицита натрия и калия

Выбор нужного раствора (на основании общих потребностей в воде и электролитах)

Введение 50% расчетного количества жидкости в первые 8 ч, предварительно вычтя из него ранее введенные количества

Введение остальной жидкости за следующие 16 ч

Возмещение текущих потерь

Важно учитывать текущие потери жидкости. Например, при сильном поносе ребенок должен получать дополнительные количества жидкости, иначе добиться полной регидратации невозможно (см. гл. 111).

Контроль терапии. План лечения обезвоживания — лишь начало. Все расчеты, касающиеся инфузионной терапии, приблизительны. Это особенно относится к оценке процента обезвоживания. Поэтому крайне важно наблюдать за больным в ходе лечения и в зависимости от ситуации корректировать терапию. Основные показатели, которые необходимо учитывать в ходе лечения, приведены в боксе 112.2. Низкое АД и учащенный пульс могут требовать дополнительных разовых введений жидкости. Надежным показателем ОЦК является центральное венозное давление.

◆ Бокс 112.2. Контроль терапии

Показатели жизненно важных функций

Пульс

АД

Потребление и выведение

Жидкостный баланс

Объем и удельный вес мочи

Физикальное обследование

Масса тела

Клинические признаки гиповолемии или перегрузки объемом

Электролиты

В процессе лечения обезвоживания необходимо учитывать потребление и выведение жидкости и электролитов. Ребенок, у которого из-за продолжающегося поноса выведение превышает потребление, нуждается в заместительной инфузионной терапии. Необходимый раствор в таких случаях выбирают на основании рекомендаций, изложенных в гл. 111. Адекватность терапии оценивают на основании объема и удельного веса мочи больного. Достаточный диурез и снижение удельного веса мочи свидетельствуют об успешности регидратации. При удельном весе мочи ниже 1,005 и отсутствии симптомов скорость внутривенного введения жидкости можно уменьшить.

Клинические признаки обезвоживания, выявленные при физикальном обследовании, предполагают необходимость продолжения регидратации, а признаки перегрузки объемом (отеки или застойные явления в легких) указывают на избыточность терапии. Крайне важно ежедневно регистрировать массу тела ребенка. Адекватная терапия должна сопровождаться прибавкой массы тела.

Во всех случаях инфузионной терапии обезвоживания необходимо ежедневно определять содержание электролитов в сыворотке крови. При обезвоживании возрастает риск нарушений электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Важны не только абсолютные показатели, но и тенденция к их изменению. Например, концентрация натрия 144 мэкв/л — это норма. Однако если 12 ч назад концентрация натрия составляла 136 мэкв/л, то в следующие 12 или 24 ч ребенку явно грозит гипернатриемия. Поэтому следует заранее вносить коррективы в инфузионную терапию.

Большую опасность представляет как гипо-, так и гиперкалиемия (см. гл. 110). В отсутствие выделения мочи калий не вводят, так как острая почечная недостаточность при обезвоживании может сопровождаться гиперкалиемией. Концентрация калия в растворах должна быть не строго фиксированной, а зависеть от его концентрации в крови и исходного состояния почек больного. Например, при повышенном уровне креатинина и концентрации калия 5 мэкв/л последний вообще не вводят. И наоборот, при концентрации калия в сыворотке 2,5 мэкв/л требуются дополнительные количества этого электролита.

Обезвоживание может сопровождаться тяжелым метаболическим ацидозом. Нормально функционирующие почки в конечном итоге устраняют

его, но нормализацию кислотно-основного состояния нередко приходится ускорять, частично заменяя хлорид натрия в растворе на бикарбонат или ацетат натрия. При этом во избежание перегрузки натрием и гипернатриемии концентрацию хлорида натрия в растворе следует уменьшить. Введение оснований особенно показано в тех случаях метаболического ацидоза, когда почки не в состоянии выводить кислоту (например, детям с почечной недостаточностью или почечным канальцевым ацидозом). Напротив, у ребенка с лактатацидозом (обусловленным недостаточным кровоснабжением тканей) восстановление внутрисосудистого объема сопровождается превращением лактата в бикарбонат, а дополнительное введение оснований может вызвать метаболический алкалоз.

Уровень калия в крови меняется в зависимости от кислотно-основного статуса больного. Ацидоз приводит к повышению уровня калия в сыворотке крови, вызывая его выход из клеток, а коррекция ацидоза сопровождается снижением уровня калия. Эту возможность следует предвидеть заранее, своевременно меняя концентрацию калия во вводимых растворах.

Гипонатриемическое обезвоживание. В основе гипонатриемического обезвоживания обычно лежит сочетание потерь натрия и воды с компенсаторной (в условиях гиповолемии) задержкой воды в организме. С жидкостью теряется и натрий. Однако концентрация натрия в теряемой жидкости обычно снижена, и поэтому при одной только потере жидкости больному грозит гипернатриемия. Например, при диарее уровень натрия составляет 50 мэкв/л.

Развитию гипернатриемии препятствует потребление больным жидкости с низким содержанием натрия (воды или питательных смесей). Происходит замена теряемой при поносе жидкости (с концентрацией натрия 50 мэкв/л) на воду, практически не содержащую натрия; в результате его концентрация в сыворотке крови снижается. Кроме того, гиповолемия стимулирует секрецию АДГ, который уменьшает экскрецию воды почками. Таким образом, физиологический механизм предотвращения гипонатриемии — усиление почечной экскреции воды — оказывается заблокированным. Риск гипонатриемии еще больше возрастает при гиповолемии, обусловленной потерей жидкости с высокой концентрацией натрия, как это имеет место при почечном сольтеряющем синдроме, переходе жидкости

в третье пространство или поносе с высоким содержанием натрия в стуле (например, при холере).

Гипонатриемическое обезвоживание характеризуется более значительным уменьшением внутрисосудистого объема, поскольку вода из внеклеточного пространства поступает в клетки. У ряда больных возникают неврологические симптомы, обусловленные гипонатриемией (см. гл. 110).

Начальная задача лечения гипонатриемии заключается в восстановлении внутрисосудистого объема изотонической жидкостью (физиологическим раствором или раствором Рингера с лактатом). Гипонатриемическое обезвоживание требует возмещения потерь не только воды, но и натрия. Дефицит натрия рассчитывают по формуле

$$\text{Дефицит натрия} = 0,6 \times \text{масса тела (в кг)} \times \\ \times [\text{Na}^+]_{\text{ж}} - [\text{Na}^+]_{\text{и}}$$

где $[\text{Na}^+]_{\text{ж}}$ — желаемая концентрация натрия в крови, $[\text{Na}^+]_{\text{и}}$ — исходная концентрация натрия в крови.

При расчете дефицита натрия важно заранее выбрать его желаемую концентрацию. Как правило, нет необходимости увеличивать ее сверх 135 мэкв/л; «чрезмерная коррекция» грозит центральным pontinным миелолизом. Его риск возрастает также при слишком быстром повышении уровня натрия в крови. Поэтому концентрацию натрия нельзя увеличивать быстрее, чем на 12 мэкв/л за сутки. Для большинства случаев гипонатриемического обезвоживания пригодна тактика терапии, изложенная в боксе 112.3. Несмотря на то что у таких больных дефицит натрия больше, чем при изотоническом обезвоживании, им обычно достаточно ввести 0,5-NS на 5% глюкозе, содержащий 20 мэкв/л калия хлорида. Как и при изотоническом обезвоживании, 50% необходимой жидкости можно вводить в течение первых 8 ч. Содержание калия во вводимом растворе должно зависеть от его концентрации в крови и функции почек. В отсутствие выделения мочи калий вводить нельзя.

Количество вводимого натрия также зависит от его концентрации в сыворотке крови больного. Текущие потери требуют заместительной терапии (см. гл. 111). При возникновении неврологических симптомов (например, судорог) следует вводить гипертонический (3%) солевой раствор (см. гл. 110).

Гипернатриемическое обезвоживание. Это наиболее опасная форма обезвоживания, поскольку и сама гипернатриемия, и ее коррекция грозят тяжелыми осложнениями. Гипернатриемия может

вызывать кровоизлияния в мозг и тромбоз мозговых сосудов, по-видимому, вследствие выхода воды из клеток головного мозга в гипертоническую внеклеточную среду. Это приводит к сморщиванию клеток с разрывом сосудов (см. гл. 110).

Выход воды из клеток способствует сохранению внутрисосудистого объема. Поэтому при гипернатриемическом обезвоживании клинические симптомы зачастую выражены слабее, чем при той же степени изотонического обезвоживания. Дольше сохраняется диурез, менее заметна тахикардия, и к врачу нередко обращаются уже при тяжелом обезвоживании.

Дети с гипернатриемическим обезвоживанием часто сонливы, хотя бурно реагируют на прикосновения. Гипернатриемия может сопровождаться лихорадкой, повышением тонуса мышц и усилением сухожильных рефлексов. При кровоизлиянии в мозг возникают более тяжелые неврологические симптомы.

Лечение гипернатриемического обезвоживания может приводить к осложнениям и даже смерти. По мере развития гипернатриемии в головном мозге образуются идиогенные осмоли, повышающие осмоляльность внутриклеточной среды и противодействующие сморщиванию клеток. Идиогенные осмоли исчезают медленно, и при слишком быстром снижении осмоляльности внеклеточной жидкости возникает осмотический градиент, приводящий к обводнению клеток мозга. Отек мозга проявляется судорогами, симптомами вклинения и может приводить к гибели больного.

Чтобы уменьшить риск отека мозга при лечении гипернатриемического обезвоживания, концентрацию натрия в крови нельзя снижать быстрее, чем на 12 мэкв/л за сутки. Коррекция тяжелого гипернатриемического обезвоживания может продолжаться 2–4 сут (бокс 112.3).

Прежде всего необходимо восстановить внутрисосудистый объем, вводя физиологический раствор. Раствор Рингера с лактатом вводить нельзя, поскольку он более гипотоничен и может слишком быстро снизить концентрацию натрия в крови (особенно при повторных введениях).

Во избежание отека мозга дефицит жидкости нужно устранять медленно. Скорость введения жидкости зависит от исходной концентрации натрия в сыворотке (см. бокс 112.3). В отличие от лечения больных с изотоническим или гипонатриемическим обезвоживанием, в первые 8 ч жидкость

◆ **Бокс 112.3.** Терапия гипернатриемического обезвоживания

Восстановление внутрисосудистого объема

Физиологический раствор: 20 мл/кг в течение 20 мин

(Повторять до полного восстановления внутрисосудистого объема)

Время лечения в зависимости от исходной концентрации натрия в крови

Na⁺: 145–157 мэкв/л, 24 ч

Na⁺: 158–170 мэкв/л, 48 ч

Na⁺: 171–183 мэкв/л, 72 ч

Na⁺: 184–196 мэкв/л, 84 ч

Введение жидкости с постоянной скоростью в течение всего времени терапии

Типичные растворы: 0,5- или 0,25-NS на 5% глюкозе (и то и другое с 20 мэкв/л калия хлорида, если нет противопоказаний)

Типичная скорость: в 1,25–1,5 раза выше поддерживающей

Определение концентрации натрия в крови

Модификация вводимой жидкости, на основании клинического состояния больного и уровня натрия в крови

Признаки гиповолемии: ввести физиологический раствор (20 мл/кг)

Слишком быстрое снижение уровня натрия в крови

- увеличить концентрацию натрия в вводимом растворе или

- снизить скорость его введения

Слишком медленное снижение уровня натрия в крови

- снизить концентрацию натрия в вводимом растворе или

- увеличить скорость его введения

Восполнение текущих потерь

ного снижения уровня натрия в крови ему нужно вводить больше свободной воды в расчете на 1 кг массы тела. При гипернатриемическом обезвоживании у новорожденных следует начинать с введения 0,25-NS на 5% глюкозе, тогда как 3-летнему ребенку лучше вводить 0,5-NS с глюкозой. Бывает, что приходится вводить растворы с меньшей или большей концентрацией натрия. Так, при обезвоживании вследствие потери только свободной воды (например, при несахарном диабете) ребенок нуждается в более гипотонической жидкости, чем при одновременной потере воды и натрия (например, при поносе).

Изменения скорости снижения уровня натрия в крови чаще всего добиваются путем уменьшения или увеличения концентрации натрия в вводимом растворе (см. бокс 112.3). При тяжелой гипернатриемии следует заранее готовить для внутривенного введения два раствора (например, 0,25- и 0,5-NS на 5% глюкозе с одной и той же концентрацией калия), варьируя скорость введения каждого из них. При слишком быстром падении уровня натрия в сыворотке крови скорость введения 0,5-NS должна быть увеличена, а 0,25 нормального — снижена. Скорость поступления в организм свободной воды можно варьировать и путем изменения общей скорости введения жидкости. Например, при слишком медленном снижении уровня натрия в крови можно увеличить скорость внутривенного введения жидкости, тогда в единицу времени организм будет получать больше свободной воды. Такой подход менее гибок, так как скорость введения жидкости обычно не может превышать поддерживающую более чем в 1,25–1,5 раза. Тем не менее в ряде случаев используется и этот способ.

Поскольку с увеличением скорости внутривенного введения жидкости возрастает и скорость падения уровня натрия в крови, гиповолемия требует дополнительных разовых введений жидкости. Калий вводят лишь при сохраненном диурезе. В случае чрезмерных потерь калия при гипернатриемическом обезвоживании вводят дополнительное количество этого электролита (заместительная терапия, см. гл. 111).

Отек мозга при слишком быстрой коррекции гипернатриемического обезвоживания чаще всего проявляется судорогами. В таких случаях необходимо немедленно ввести 3% раствор натрия хлорида. Каждый 1 мл/кг этого раствора увеличивает концентрацию натрия в крови примерно на 1 мэкв/л.

не следует вводить быстрее, чем в последующем. По поводу состава растворов и скорости их введения существуют разногласия. Однако гораздо важнее постоянно следить за концентрацией натрия в крови, соответственно меняя состав вводимой жидкости или скорость ее введения (см. бокс 112.3). Скорость снижения уровня натрия в крови в определенной степени зависит от скорости поступления в кровь свободной воды, хотя имеются значительные вариации между пациентами. Под свободной водой подразумевается вода, свободная от натрия. Например, физиологический раствор не содержит свободной воды, в 0,5-NS на долю свободной воды приходится 50%, а чистая вода свободна на 100%. Чем моложе больной, тем выше у него неощутимые потери жидкости. Поэтому для рав-

Введение 4–6 мл/кг нередко снимает симптомы отека мозга. Такой подход сходен с тем, который используется при симптомах гипонатриемии (см. гл. 110).

При тяжелой гипернатриемии вводить жидкость внутрь следует с осторожностью. Детские питательные смеси, например, содержат очень много свободной воды и поэтому (особенно в сочетании с инфузионной терапией) способствуют быстрому падению уровня натрия в сыворотке крови. Для пероральной регидратации вначале лучше использовать менее гипотоничные растворы (см. гл. 113). Необходимо учитывать количество свободной воды, принимаемой внутрь, и соответственно менять концентрацию жидкости, вводимой внутривенно. Важнейшее значение имеет мониторинг концентрации натрия в крови.

Глава 113

Жидкостная и электролитная терапия некоторых клинических состояний

113.1. ОСТРАЯ ДИАРЕЯ И ПЕРОРАЛЬНАЯ РЕГИДРАТАЦИЯ

См. также гл. 388 и 422.

Во многих регионах мира диарея остается серьезным заболеванием, которое может угрожать жизни, особенно на фоне истощения. При поносе организм теряет большое количество воды и электролитов, главным образом натрия и калия, что часто сопровождается тяжелым метаболическим ацидозом. У 70–80% больных потери воды и натрия пропорциональны, у них развивается *изотоническое обезвоживание*. Примерно в 10–15% случаев понос приводит к *гипонатриемическому обезвоживанию*, когда со стулом теряется больше электролитов (особенно натрия), чем воды. Это чаще наблюдается при бактериальной дизентерии или холере. Развитию или усугублению гипонатриемии при поносе способствует прием внутрь большого количества жидкости с низким содержанием электролитов.

Непропорционально большие потери свободной воды приводят к *гипернатриемическому обезвоживанию*. Оно наблюдается в 10–20% случаев поноса, когда больному ребенку дают домашние растворы с высокой концентрацией соли или кипяченое снятое молоко, что усиливает нагрузку на почки и выведение воды с мочой. Риск гипернатриемии возрастает также при усиленном испарении воды при лихорадке, высокой внешней температуре и гипервентиляции, равно как и при ограничении потребления свободной воды.

Инфузионная терапия тяжелого обезвоживания при сильном поносе рассматривалась в гл. 112. При легком или умеренном обезвоживании у лиц разного возраста простые растворы глюкозы и электролитов можно вводить внутрь (табл. 113.1). Их применение основано на сопряженном транспорте натрия и глюкозы в кишечнике. Пероральная регидратационная терапия, используемая во многих странах, значительно снижает заболеваемость и смертность от острого поноса и связанного с ним истощения. В развивающихся странах этот способ регидратации применяется реже, но надлежащее наблюдение за больными должно обеспечить большее его распространение. Он обходится гораздо дешевле инфузионной терапии и вызывает меньше осложнений. Инфузионную терапию следует проводить лишь при тяжелом обезвоживании, неукротимой рвоте, крайнем истощении, ступоре или коме, а также в случаях растяжения желудка или кишечника.

Правилами регидратации предусматривается введение 50 мл/кг перорального регидратационного раствора (ПРР) за 4 ч при легком и 100 мл/кг за 4 ч при умеренном обезвоживании. Текущие потери при поносе или рвоте возмещают дополнительным количеством ПРР. После каждого жидкого стула дополнительно вводят по 10 мл/кг ПРР. При более раннем достижении полной регидратации или появлении отеков под глазами потребление жидкости необходимо ограничить. После регидратации следует продолжать кормить ребенка грудью, обычными питательными смесями, молоком или другой пищей. Быстрое возобновление кормления не только восстанавливает силы больного, но и уменьшает длительность поноса. Большинство детей хорошо переносят смеси с лактозой, но при нарушении процессов всасывания следует использовать безлактозные смеси.

В первые 2 ч ПРР могут вызывать рвоту, но их можно давать малыми порциями с коротким ин-

Таблица 113.1

Состав растворов для пероральной регидратации

Раствор	Глюкоза (моль/л)	Na (мэкв/л)	K (мэкв/л)	Cl (мэкв/л)	Основания (мэкв/л)	Осмоляльность (мосм/кг)
Раствор ВОЗ	111	90	20	80	30	311
Регидралит	140	75	20	65	30	310
Педиалит	140	45	20	35	30	250
Педиатрический электролит	140	45	20	35	48	250
Инфалит	70*	50	25	45	34	200
Натуралит	140	45	20	35	48	238

* Источник углеводов — рисовый сироп.

тервалом (по 1 чайной ложке каждые 1–2 мин). Со временем рвота обычно прекращается. С увеличением интервала между введениями ПРР можно постепенно увеличивать их объем. При длительной и тяжелой рвоте следует переходить на инфузионную терапию. Для оценки степени регидратации необходимо наблюдать за состоянием больного и по возможности регистрировать его массу тела.

По завершении регидратации начинают поддерживающую терапию, которую в случаях легкого обезвоживания можно проводить в домашних условиях, вводя больному ПРР по 100 мл/кг в течение суток, пока не прекратится понос. Следует кормить ребенка грудью или дополнительно давать ему воду. При более сильном поносе необходимо постоянное наблюдение. Объем ПРР должен соответствовать потере со стулом. Если объем стула измерить невозможно, вводят по 10–15 мл/кг ПРР каждый час.

Раствор ВОЗ по концентрации натрия значительно отличается от растворов, обычно используемых в США (см. табл. 113.1). Растворы с концентрацией натрия 50 мэкв/л и выше у детей в США часто приводит к гипернатриемии. Однако опыт широкого применения ПРР во многих развивающихся странах свидетельствует о редком возникновении гипернатриемии. Это, вероятно, связано с тем, что ПРР используются главным образом для лечения обезвоживания, тогда как ранее они применялись в основном с целью его профилактики или в качестве поддерживающей терапии. Кроме того, больным дополнительно вводят большие количества воды (отношение ПРР к H₂O нередко достигает 2:1) и, наконец, ПРР используют под тщательным контролем опытного персонала. Раствор ВОЗ эффективен также при любых острых

расстройствах желудка, даже в отсутствие истощения, как это имеет место в развитых странах. Тем не менее применение этого раствора в качестве поддерживающей терапии без дополнительного введения воды или питательных смесей может вызывать гипернатриемию. В некоторых имеющихся в продаже растворах для перорального применения концентрация натрия составляет примерно 50 мэкв/л. Такие растворы помогают справиться с легким или умеренным обезвоживанием. Более низкая осмоляльность растворов (в основном, за счет снижения концентрации натрия и глюкозы) способствует уменьшению объема стула.

113.2. ДИАРЕЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ

Выраженное истощение, осложненное поносом и обезвоживанием, часто наблюдается в тропических и субтропических странах, но иногда встречается и в странах умеренного климата. Терапия в таких случаях должна быть направлена на ликвидацию специфических нарушений, включающих расширение внеклеточного пространства и снижение осмоляльности внеклеточной и, вероятно, внутриклеточной среды. Концентрация натрия, калия и магния в крови имеет тенденцию к снижению, и иногда из-за дефицита магния и кальция развивается тетания. Уровень белка в крови часто не достигает 3,6 г%. Концентрация натрия в мышцах остается высокой, тогда как содержание калия и магния снижается. ЭКГ нередко выявляет тахикардию, низкую амплитуду комплекса QRS и уплощение или инверсию зубцов T. Функциональный резерв сердца снижен, часто развивается сердечная недостаточность.

Несмотря на признаки обезвоживания и уменьшение общего содержания воды в организме, осмоляльность мочи у истощенных детей может быть низкой. Нарушение способности почек концентрировать мочу связано, вероятно, с нарушением роли мочевины в создании гипертонической среды в почечных сосочках. Отсутствие мочевины объясняется малым потреблением белка. В результате вода, поступающая в почечные каналцы, не реабсорбируется. Однако в таких условиях снижена и фильтрация воды в клубочках, в силу чего ее потеря оказывается меньшей, чем можно было бы ожидать. Диета с высоким содержанием белка уже через несколько дней восстанавливает способность почек концентрировать мочу. При истощении нарушается и выведение кислоты с мочой.

Жизнь истощенных и страдающих поносом детей зависит от дефицита калорий в большей мере, чем от дефицита воды и электролитов. Питание в этих случаях можно осуществлять через назогастральный зонд, по каплям вводя растворы необходимых веществ. Одновременно проводят пероральную и, если необходимо, внутривенную регидратацию. При плохом аппетите, но в отсутствие рвоты или растяжения желудка кормить ребенка начинают с капельного введения пищи в желудок (30–40 кал/кг в сутки). Через несколько дней калорийность увеличивают до 50–100 кал/кг/сут, причем количество белка должно составлять 1–2 г/кг/сут. В последующие дни и недели питание не ограничивают (до 250–300 кал/кг в сутки); диета должна включать достаточное количество железа и меди.

Начальная парентеральная терапия тяжелого обезвоживания направлена на поддержание гемодинамики и расширение внеклеточного объема. При наличии отеков количество вводимой жидкости и скорость ее введения должны быть меньше, чем рекомендуется обычно. Это помогает предотвратить отек легких. При тяжелой анемии и шоке переливают кровь. При достаточном диурезе вводят калий. Добавление магния может ускорять нормализацию ЭКГ и общего состояния больного. Введение магния помогает справиться с судорогами, которые могут возникать при лечении поноса, осложняющего резкое истощение.

113.3. СТЕНОЗ ПРИВРАТНИКА

См. также т. 4, п. 411.1.

Стеноз привратника — пример состояния, требующего коррекции алкалоза. Терапия в этом случае мало отличается от проводимой при обезвоживании, связанной с другими причинами, за исключением необходимости введения калия сразу же, как только у ребенка возобновляется диурез. У таких больных имеет место хлоридчувствительный метаболический алкалоз (см. гл. 110), для коррекции которого достаточно вводить только растворы натрия и калия хлорида, восстанавливающие внутрисосудистый объем. Коррекция гипохлоремии и алкалоза путем введения хлорида аммония без восполнения дефицита калия не рекомендуется.

Резкое снижение концентрации калия в клетках усиливает обмен ионов водорода на натрий в дистальных отделах нефрона. Кислую реакцию мочи при системном алкалозе следует расценивать как признак тяжелого дефицита калия и указание на необходимость увеличения его концентрации в вводимых растворах.

Нередко восстановления внутрисосудистого объема и нормализации уровня электролитов удается добиться уже через 6–12 ч. Однако за исключением легких случаев, когда признаки обезвоживания отсутствуют, хирургическую операцию лучше отложить по крайней мере на 24–48 ч, чтобы обеспечить полную нормализацию физиологических функций. Предоперационная подготовка включает предотвращение обезвоживания с помощью инфузионной терапии и осторожное отсасывание содержимого желудка с целью уменьшить его объем.

113.4. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ДО, ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Предоперационная подготовка больных без какого-либо дефицита сводится к обеспечению организма достаточным количеством углеводов, сохраняющим белковые запасы, и компенсации текущих потерь воды и электролитов. Грудным детям в отсутствие рвоты растворы углеводов и электролитов вводят внутрь за 3 ч до операции. Такие растворы легко всасываются в ЖКТ. Подготовка новорожденных к операции может встретить определенные трудности. Дефицит воды и электролитов (вследствие рвоты или кишечной непроходимости) необходимо компенсировать до операции. При кишечной непроходимости конъюгированный били-

рубин может подвергаться деглюкуронизации под действием ферментов ЖКТ. Кишечно-печеночный кругооборот неконъюгированного билирубина приводит к повышению его активности в крови и возникновению желтухи. Гипопротромбинемию предотвращают введением 1 мг витамина К.

Во время операции, если она сопровождается кровопотерей, травмированием тканей, переходом жидкости в третье пространство или чрезмерным испарением воды, можно переливать кровь и плазму, вводить солевые растворы и другие жидкости, увеличивающие внутрисосудистый объем. Опытный хирург сам должен оценивать величину потери жидкости в ходе операции. *Наиболее частая ошибка инфузионной терапии во время и после операции* — избыточное введение жидкости, например водных растворов глюкозы вместо изотонических растворов. Обычно в это время нет необходимости вводить калий, поскольку при травмировании тканей или аноксии большие его количества выходят из клеток, создавая опасность гиперкалиемии. Шок может сопровождаться острой почечной недостаточностью, при которой нарушается выведение калия с мочой.

В первые сутки *после операции* потребление жидкости следует ограничивать. Затем постепенно переходят к обычной поддерживающей терапии. Потребление воды не должно превышать 85 мл на 100 потребляемых калорий, так как хирургическая травма, перестройка гемодинамики, общая анестезия или снимающие боль наркотики уменьшают диурез. Снижения диуреза не происходит лишь при нарушении способности почек концентрировать мочу, как это наблюдается у больных с серповидноклеточной анемией, хроническим пиелонефритом или постобструктивной полиурией. Если воду не ограничивать (получает ее больной внутривенно или парентерально), может развиваться водная интоксикация с тяжелой гипонатриемией и даже смертельным отеком мозга. Такие случаи наблюдались после тонзилэктомии. Жидкостная терапия в послеоперационном периоде должна учитывать сложные, но ожидаемые сдвиги, развивающиеся в ответ на травму (в том числе изменения экскреции воды и натрия), а также возможные осложнения операции. Потребности перенесшего операцию больного в жидкости и электролитах в конечном счете определяются его клиническим состоянием.

У некоторых детей после операции повышается уровень АДГ в крови. Это может быть следствием синдрома гиперсекреции АДГ или адекватной

реакции на снижение внутрисосудистого объема из-за ограничения жидкости. При послеоперационном уменьшении диуреза вследствие синдрома гиперсекреции АДГ внутрисосудистый объем и гемодинамика нормальны, масса тела стабильна или слегка увеличивается, а экскреция натрия с мочой повышена. Если же олигурия у ребенка связана с перемещением воды в третье пространство и истинным уменьшением внутрисосудистого объема, то экскреция натрия с мочой снижается и появляются клинические признаки гиповолемии — снижение массы тела, тахикардия, изменение тургора кожи и артериальная гипотония. В таких случаях показано введение изотонических растворов.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis: Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97: 424–35.
- Dutta P., Mitra U., Manna B. et al. Double blind, randomised controlled clinical trial of hypo-osmolar oral rehydration salt solution in dehydrating acute diarrhea in severely malnourished (marasmic) children. *Arch Dis Child* 2001; 84: 237–40.
- Guarino A., Albano F., Guandalini S. et al. Oral rehydration: Toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S2–12.
- Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhea in children: Systematic review. *Br Med J* 2001; 323: 81–5.
- Ladinsky M., Duggan A., Santosham M. et al. The World Health Organization oral rehydration solution in US pediatric practice: A randomized trial to evaluate parent satisfaction. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 700–5.
- Ozuah P. O., Avner J. R., Stein R. E. Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: A national survey. *Pediatrics* 2002; 109: 259–61.
- Ramakrishna B. S., Venkataraman S., Srinivasan P. et al. Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med* 2000; 342: 308–13.
- Sarker S. A., Mahalanabis D., Alam N. H. et al. Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: A randomized controlled clinical trial. *J Pediatr* 2001; 138: 532–8.
- Victora C. G., Bryce J., Fontaine O. et al. Reducing deaths from diarrhea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Org* 2000; 78: 1246–55.
- Zaman K., Yunus M., Rahman A. et al. Efficacy of a packaged rice oral rehydration solution among children with cholera and cholera-like illness. *Acta Paediatr* 2001; 90: 505–10.

Глава 114

Обследование больного ребенка в амбулаторных и стационарных условиях

Пол Л. Маккарти (Paul L. McCarthy)

Больного ребенка обследуют так же, как и здоровых детей (см. т. 1, гл. 6). Больных детей приводят к врачу по разным причинам, но чаще всего по поводу острой интеркуррентной инфекции или высокой температуры.

Осматривая ребенка с острым, сопровождающимся повышенной температурой тела заболеванием, педиатр должен учитывать статистику возможных тяжелых заболеваний, поскольку основной целью посещения врача является определение болезни, требующей специфического терапевтического вмешательства. Степень риска и причина заболевания с острым повышением температуры тела зависят от возраста ребенка. В первые 3 мес. жизни дети особенно восприимчивы к сепсису и менингиту, вызванным стрептококками группы В и грамотрицательными микроорганизмами. Наибольшему риску подвержены новорожденные в течение первого месяца жизни, особенно мальчики. В этой возрастной группе анатомическая аномалия мочевого тракта чаще является причиной ин-

фицирования, чем в более старшем возрасте. После 3-месячного возраста сепсис и менингит обычно вызывают такие бактериальные патогены, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b (если ребенок не иммунизирован или иммунизирован лишь частично) и *Neisseria meningitidis*. Иммунизация против некоторых *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b может снизить вероятность серьезной инфекции. После младенческого возраста инфекция мочевого тракта чаще встречается у девочек. Иммуитет против распространенных бактериальных патогенов быстро развивается в течение первых 3–4 лет жизни. Главной причиной бактериального менингита является *N. meningitidis*. У детей старше 3 лет фарингит обычно вызывают стрептококки группы А. *Mycoplasma pneumoniae* приобретает все большее значение в качестве причины легочных инфильтратов у детей после 5-летнего возраста. Тяжелые болезни у детей в первые 3 года жизни, поступающих с высокой температурой тела и острым заболеванием из университетских клиник и от частнопрактикующих врачей, представлены в табл. 114.1. По данным других исследований, наиболее распространенными тяжелыми бактериальными инфекциями являются инфекции мочевого тракта. Инфекции мягких тканей могут включать флегмону, остеомиелит и септический артрит.

Ребенка с острым тяжелым заболеванием тщательно обследуют, собирают анамнез, проводят физикальное обследование, оценивают возраст

и температуру тела как факторы риска, проводят скрининговые лабораторные тесты. На основании полученных данных врач принимает квалифицированное решение о необходимости дополнительных лабораторных тестов (например, посев мочи), лечении и целесообразности госпитализации.

Таблица 114.1

Частота тяжелых заболеваний среди 996 эпизодов острого инфекционного заболевания с высокой температурой тела у детей в возрасте до 36 мес.*

Диагноз	Случаи	
	Число	%
Бактериальный менингит	9	0,9
Асептический менингит	12	1,2
Воспаление легких	30	3,0
Бактериемия	10	1,0
Фокальная инфекция мягких тканей**	10	1,0
Инфекция мочевого тракта	8	0,8
Бактериальная диарея	1	0,1
Аномальное содержание электролитов, газов крови	9	0,9
Всего	89	8,9

* Нетяжелые заболевания включали доброкачественные вирусные заболевания, такие как розеола, герпесвирус типа 6 или 7, энтеровирусы, респираторный синцитиальный вирус, грипп, метапневмовирус, парагрипп и ротавирус.

** Включает флегмону, остеомиелит и септический артрит. McCarthy P. L. Acute infectious illness in children. Comp Ther 1988; 14: 51.

После физикального обследования часто приходится продолжить исследования. Например, при болезненности живота могут потребоваться дополнительные сведения о наличии крови в стуле, схваткообразной боли в животе, рвоте.

Обследование нужно для оценки состояния ребенка с острым заболеванием. Необходимо определить специфические проявления тяжелого заболевания, например одышку, которая может указывать на воспаление легких или сепсис, напряжение или вздутие родничка, что предполагает бактериальный менингит. Тем не менее основные наблюдения педиатра во время острого заболевания должны быть сфокусированы на реакции ребенка на стимулы. Как плачущий ребенок реагирует, когда родители его успокаивают? Улыбается ли ребенок, когда врач заигрывает с ним? Для оценки ответов на стимулы и их проведения необходимо знание

нормальной реакции ребенка разного возраста, форм, в которых эта реакция выражается, и степени нарушения реакции (см. т. 1, гл. 6).

Иногда реакция ребенка на стимул очевидна. Например, он может издавать звуки или улыбаться, если врач входит в комнату. В других случаях требуются большие усилия и более активная стимуляция, чтобы ребенок отреагировал нормальным образом. Часто беспокойный, раздраженный ребенок начинает смотреть по сторонам и фокусирует свой взгляд на враче, когда родитель держит его на руках и ходит с ним. Такое нормальное визуальное поведение является важным индикатором хорошего состояния. Иными словами, проводящий обследование педиатр должен быть подготовлен как клинически, так и экспериментально.

На рис. 114.1 приведены шесть пунктов наблюдений и их оценка (шкала наблюдений при остром заболевании), которые позволяют надежно идентифицировать тяжелое заболевание при высокой температуре тела у детей. Нормальный показатель оценивается как 1, умеренное нарушение — как 3 и сильное нарушение — как 5. Наилучшая возможная оценка — это $6 \times 1 = 6$, наихудший вариант — это $6 \times 5 = 30$. Если общая оценка 10 или ниже, вероятность тяжелого заболевания составляет 1–2%; если оценка выше 10, то риск тяжелого заболевания увеличивается по крайней мере в 10 раз. Неясно, можно ли использовать эту шкалу в первые 2–3 мес. жизни, поскольку у ребенка могут еще не развиваться необходимые навыки.

Собирать анамнез сложно (см. т. 1, гл. 6 и т. 5, п. 601.1). Родители должны описать, как чувствует себя младенец, дать информацию о специфических симптомах, таких, например, как кровавый понос или цианоз при кашле. Восприятие симптомов болезни более старшими детьми может отражать еще развивающееся незрелое понимание причинной связи. Целью получения анамнестических данных от родителей или ребенка является точное выявление симптомов. Так, если имеется жалоба на наличие крови в стуле, следует задать дополнительные вопросы о других признаках воспаления кишечника, таких как водянистый стул, наличие слизи или более частая дефекация. Если ребенок плачет во время дефекации и сверху плотного стула видны прожилки крови, но при этом других изменений в характере или частоте стула не наблюдается, то можно предположить трещину прямой кишки.

ШЕСТЬ ПУНКТОВ НАБЛЮДЕНИЙ И ИХ ОЦЕНКА

НАБЛЮДЕНИЕ	НОРМА	УМЕРЕННОЕ НАРУШЕНИЕ	СИЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ
1. КАЧЕСТВО КРИКА	Сильный, нормального тона или доволен и не плачет	Хнычет или рыдает	Слабый, или стонущий, или высокого тона
2. РЕАКЦИЯ НА РОДИТЕЛЬСКИЙ СТИМУЛ (как сказывается на плаче, когда ребенка держат на руках, похлопывают по спине, качают на коленях или носят)	Крик вскоре прекращается или доволен и не кричит	Крик прекращается и затем возобновляется	Продолжительный крик или едва реагирует
3. ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ (переход от бодрствования ко сну или от сна к бодрствованию)	Если просыпается, то остается в бодром состоянии или быстро просыпается, когда его будят	Закрывает глаза на короткое время и затем просыпается или просыпается после продолжительной стимуляции	Не пробуждается или засыпает
4. ЦВЕТ	Розовый	Бледные руки и ноги или акроцианоз (синюшные руки и ноги)	Бледный, или синюшный, или серый, или в пятнах
5. ГИДРАТАЦИЯ	Нормальная кожа и влажные глаза и рот	Кожа и глаза нормальные, рот слегка суховат	Кожа рыхлая или одутловатая, глаза могут быть запавшими, сухие глаза и рот
6. РЕАКЦИЯ НА КОНТАКТ (взятие на руки, поцелуй, объятие, дотрагивание, разговор, успокоение)	Улыбается или настораживается (2 мес. или менее)	Кратковременная улыбка или кратковременное настораживание (2 мес. или менее)	Не улыбается, лицо обеспокоенное, или скучный, невыразительный, или не реагирует (2 мес. или менее)

Рис. 114.1. Шкала наблюдений при остром заболевании для клинической оценки здорового и больного ребенка (McCarthy P. L., Sharpe M. R., Spiesel S. Z. et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. Pediatrics 1982; 70: 802; печатается с разрешения)

Вопросы следует сфокусировать на признаках, которые считаются наиболее общими для острых детских заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела. Наиболее тяжелые болезни представлены в табл. 114.1. Полезно спросить об органоспецифических нарушениях, таких как частое дыхание, цианоз, стридор при воспалении легких, боль, глотание и псевдопаралич с септическим артритом. Поскольку большинство острых заболеваний у детей вызвано слабой вирусной инфекцией, специфические вопросы об эпидемиологии заболевания могут дать важную информацию. Имеются ли похожие симптомы у других детей в семье? Были ли у ребенка другие болезни? Важно выяснить наличие любых хронических болезней, которые могли бы предрасполагать к эпизодическим инфекциям или тяжелому острому заболеванию; например, риск периодических эпизодов бактериемии увеличен у детей с серповиднокле-

точной анемией или СПИДом. Слабое вирусное заболевание может привести к серьезным вторичным последствиям, таким как дегидратация. Для оценки гидратации следует задать вопросы о мокрых пеленках, слезах или пробуждении, которые позволят судить об осложнениях.

Физикальное обследование проводят в той же последовательности, что и у здоровых детей (см. т. 1, гл. 6). Врач должен проверить признаки болезни, которые могут быть у ребенка. Для начала лучше всего посадить ребенка на колени родителя, а более старшего ребенка можно на стол врача. Нередко упускают жизненно важные признаки, необходимые для оценки состояния больных детей. Повышение температуры тела, тахикардия, не соответствующая ей, тахипноэ и гипотензия — все эти признаки предполагают тяжелую инфекцию. Помимо общего осмотра, цвета и гидратации, как указано в Шкале наблюдений при остром заболе-

вании (см. рис. 114.1), оценивается респираторный статус ребенка. С этой целью определяют частоту дыхания, отмечая любые признаки дыхательного стридора, свистящее или стонущее дыхание и кашель. При этом видны признаки усиленной работы в процессе дыхания — ретракции, раздувание ноздрей, участие брюшной мускулатуры. Поскольку у детей острую инфекцию чаще всего вызывают вирусы, следует обращать внимание на выделения из носа. Одновременно проверяют наличие сыпи на коже. Часто вирусная инфекция сопровождается экзантематозным высыпанием, и многие такие высыпания диагностируются (например, сетчатая сыпь и вид, как после пощечины, вызванный парвовирусом, или типичная вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, вызванная вирусом Коксаки). При осмотре кожи определяются и более тяжелые инфекции (например, бактериальный целлюлит или петехии, обусловленные бактериемией). Перфузию кожи можно оценить по тому, насколько она теплая, и по времени наполнения капилляров. Если ребенок сидит спокойно, можно оценить напряжение родничка, он вогнутый, плоский или выбухает. Важно в это время проверить желание ребенка двигаться и свободу движений. Обычно ребенок с менингитом держит шею напряженно и, даже находясь в объятиях родителя, часто начинает плакать при любой попытке повернуть шею. Это называется *парадоксальной раздражимостью*. Дети с флегмоной, остеомиелитом или септическим артритом резко сопротивляются попытке пошевелить пораженную конечность. При воспалении брюшины ребенок сидит спокойно, но становится беспокойным при движении. Так приятно видеть ребенка, который легко и комфортно ерзает на коленях родителей.

В начале физикального обследования, когда ребенок наиболее спокоен, прослушивают сердце и легкие. Поскольку высокая температура тела часто бывает при респираторных заболеваниях, следует оценить равномерность дыхания, наличие побочных шумов, особенно стридора и хрипов. Хриплые звуки при прохождении воздуха через забитые носовые проходы часто передаются в легкие. Можно прослушать эти звуки, поместив стетоскоп около носа ребенка, и затем учесть их при прослушивании грудной клетки. После этого обследуют сердце. Проверяют глаза на признаки инфекционного процесса. Нередко вирусная инфекция приводит к обезвоживанию или покраснению глазного

яблока. Бактериальная поверхностная инфекция приводит к гнойным выделениям, а глубокая — к болезненности, набуханию и покраснению окружающих глаз тканей, а также к снижению остроты зрения и нарушению движений зрачка. Затем оценивают конечности, их подвижность, возможную отечность, температуру кожи и болезненность; подобные нарушения могут указывать на фокальную инфекцию.

Наиболее беспокойный для ребенка этап физикального исследования проводят в последнюю очередь. Лучше всего это делать, когда ребенок сидит на столе у врача. Сначала осматривают шею для выявления опухших, покрасневших или болезненных участков, цервикального лимфаденита. Затем шею сгибают, проверяя ее гибкость, сопротивление при сгибании указывает на менингеальное раздражение. При этом можно обнаружить симптомы Кернига и Брудзинского. У младенцев до 18 мес. менингеальные признаки не всегда означают наличие менингита, однако, если эти признаки присутствуют, то диагностику проводят так же, как и у детей старше 18 мес. Во время обследования живота удаляют пеленку. Проверяют живот на растяжение, прослушивают кишечник, затем пальпируют. При этом делают все возможное, чтобы успокоить ребенка; если это не удается, то возрастающее беспокойство ребенка при пальпации живота может указывать на болезненность, особенно если это повторяется. Кроме местной боли пальпация может вызывать непроизвольный протест, что указывает на раздражение брюшины, как это бывает при аппендиците. Затем последовательно обследуют паховую область и гениталии. Причиной высокой температуры у детей могут быть паховый лимфаденит или ущемленная грыжа. Затем ребенка кладут ничком и исследуют спину. Выстукивают позвоночник и реберно-позвоночный угол для выявления малейшей болезненности, которая может указывать соответственно на остеомиелит или дисцит, а также на пиелонефрит.

Физикальное обследование завершается обследованием ушей и горла. Это наиболее неприятные для младенцев процедуры, и нередко требуется помощь родителей, чтобы ограничить движения головы. В ротоглотке возможна энантема, которая бывает при многих инфекциях, например при ящуре, вызываемом вирусом Коксаки. Осматривают миндалины для выявления воспаления или налета на них, которые могут быть вирусного или бактериального происхождения.

Иногда рекомендуется повторить какие-то моменты общего осмотра и физикального обследования. Например, когда ребенок непрерывно плачет во время первичной клинической оценки, то это может быть вызвано высокой температурой тела или беспокойством из-за присутствия чужого человека, но может указывать на тяжелое заболевание. Непрерывный плач при физикальном обследовании сильно затрудняет прослушивание грудной клетки. Поэтому перед повторным обследованием следует успокоить ребенка, насколько это возможно: снизить температуру тела с помощью жаропонижающих средств, покормить из бутылочки. Поскольку у большинства детей высокая температура тела не является признаком тяжелого заболевания, повторное исследование может дать нормальные результаты. С другой стороны, если ребенок постоянно раздражен, возможность тяжелой болезни более высока.

Вероятность выявления тяжелого заболевания при тщательном клиническом и физикальном обследовании и сборе анамнеза составляет 90%. При этом значение каждого из компонентов исследования одинаково важно для идентификации болезни. Тем не менее следует иметь в виду и другие данные, которые могут повысить эффективность обследования. При остро возникшей лихорадке у ребенка важными дополнительными данными являются возраст, температура тела, данные скрининговых лабораторных тестов. В первые 3 мес. жизни иммунитет еще не развит полностью и грудные дети более восприимчивы к серьезным инфекциям и к инфекциям необычными микроорганизмами. Поэтому риск тяжелого заболевания у младенца с высокой температурой тела выше, чем у ребенка старше 3 мес. (см. т. 3, гл. 230). При этом, чем выше температура тела, тем больше риск тяжелого заболевания. Так, риск бактериемии у новорожденных детей увеличивается с повышением температуры и при температуре тела 40 °С и выше составляет 7%. Предел физиологической терморегуляции — 41,1 °С; такая температура и выше указывает не только на бактериемию, но и на возможные инфицирование ЦНС, воспаление легких или на патологическую гипертермию.

При высокой температуре тела скрининговые лабораторные тесты могут быть полезны для выявления детей с повышенным риском определенных тяжелых заболеваний. *S. pneumoniae* в настоящее время считается наиболее распространенной при-

чиной скрытой бактериемии, не связанной с фокальной инфекцией мягких тканей. В возрасте 3–36 мес. общее количество лейкоцитов 15 000/мкл или более и/или абсолютное количество нейтрофилов 10 000/мкл или более в дополнение к высокой температуре тела или больному виду служит показателем повышенного риска скрытой бактериемии, вызванной *S. pneumoniae*. Когда источник лихорадки неясен, следует сделать анализ и посев мочи, особенно у девочек и необрезанных мальчиков до 2 лет и у всех мальчиков до 1 года — это группы самого высокого риска. Присутствие в образце вытекшей мочи эстеразы лейкоцитов, более 5 лейкоцитов в поле высокого разрешения или окрашиваемых по Граму бактерий в образце невытекшей мочи предполагает инфекцию мочевого тракта, но чувствительность этих показателей в среднем только 75–85%, поэтому посев мочи является более точным тестом. Повышение уровня С-реактивного белка также позволяет отличить бактериальную инфекцию от вирусной.

Диагностический подход (см. также т. 1, гл. 49 и т. 3, гл. 230): если ребенка старше 3 мес. лихорадит, но он выглядит здоровым, если анамнез и физикальное обследование не дают оснований для предположения о тяжелом заболевании, а такие факторы риска, как возраст или температура тела, отсутствуют, то можно подождать и понаблюдать за ним. Если у него отит, необходимо лечение. Такой подход применим к большинству детей с острым инфекционным заболеванием. С другой стороны, если ребенок выглядит больным или анамнез либо физикальное обследование предполагают наличие тяжелого заболевания, нужны соответствующие исследования (например, рентгенография грудной клетки, если имеются хрипы). Мнения относительно того, следует ли проводить лабораторное исследование у младенца, которому меньше 3 мес. и у которого не было обнаружено явных нарушений при сборе анамнеза и физикальном обследовании, противоречивы. Многие считают, что у таких детей следует исключить сепсис. Необходимость посева крови у детей старше 3 мес. с высокой температурой тела приобретает все большее признание.

Нередко ребенку без определенного диагноза требуется амбулаторное наблюдение, и часто в ходе такого наблюдения удается поставить диагноз. От первого визита или от визита к визиту изменение симптомов или результатов физикального обследования во время острого заболевания может

дать ключ к установлению диагноза. Когда диагноз поставлен, но госпитализации не требуется, во время амбулаторных визитов или по телефону следует продолжить наблюдение за течением болезни, давать соответствующие указания родителям и поддерживать их.

ЛИТЕРАТУРА

American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice Parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843–52.

Baker M. D., McCarthy P. L. Fever and occult bacteremia in infants and young children. In: *Pediatric Infectious Diseases and Practice* / H. B. Jenson, R. S. Baltimore (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.

Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–95.

Isaacman D. J., Shults J., Gross T. K. et al. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000; 106: 977–82.

Kupperman N., Fleisher G. R., Jaffe D. M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young, febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679–87.

McCarthy P. L., Freudigman K., Cicchetti D. et al. The mother-child interaction and clinical judgment during acute pediatric illness. *J Pediatr* 2000; 135: 809–17.

McCarthy P. L. Fever. *Pediatr Rev* 1998; 19: 410–7.

ющие программы его предупреждения и контроля. Работу в этом направлении должны ежедневно вести педиатры в своих учреждениях, в пунктах неотложной помощи, больницах и в обществе.

Контролирование травматизма

Термин «*предупреждение несчастных случаев*» заменен на «*контролирование травматизма*». Действительно, большинство травм у детей в семьях высокого риска происходит в легко предсказуемых обстоятельствах. *Несчастный случай* — это непредвиденное событие, которое невозможно предупредить. Использование термина «*травматизм*» выдвигает на первый план понимание медицинского состояния и его риска и знание защитных факторов, которые могут быть использованы при разработке превентивной стратегии.

Снижение болезней и смертности от телесных повреждений осуществляется не только путем *первичных* мер профилактики (ставящих на первое место несчастный случай или травму), но также с помощью *вторичных* и *третичных* мер. Последние включают соответствующую службу детской неотложной медицинской помощи, региональную травматологическую службу для детей с множественной травмой, тяжелым ожогом или повреждением головы, а также специализированные службы детской реабилитации, которые могут вернуть детей к нормальной жизни. Такому широкому масштабу профилактических мер более соответствует термин «*контролирование травматизма*».

Это расширенное определение включает и намеренную травму (побой и самотравмирование). Такие повреждения являются важной причиной гибели подростков и молодых людей в определенных слоях населения. Большинство принципов контроля травматизма применимо и к данным случаям; например, ограничение доступа к оружию может снизить количество как непреднамеренных убийств, так и самоубийств.

Масштаб проблемы

Смертность. На долю травм приходится 45% всех смертей детей в возрасте 1–4 лет, что в 3 раза превышает летальность от другой лидирующей причины — врожденных аномалий. В последующем периоде детства и в подростковом периоде вплоть до 19-летнего возраста почти 70% смертей проис-

Глава 115

Контролирование травматизма

Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara), Дэвид Гроссман (David Grossman)

После первых месяцев жизни и в подростковом возрасте наиболее частой причиной гибели детей является травматизм, его снижение является основной целью профилактических мер, направленных против детской заболеваемости и смертности. В настоящее время установлены факторы риска травматизма и разработаны успешно действу-

Таблица 115.1

Смертность от травм в США в 1999 г.

Случаи смерти:	Возраст					
	До 1 года	1-4 лет	5-9 лет	10-14 лет	15-19 лет	20-19 лет
Все случаи	27037	5240	3474	4121	13778	53560
Все травмы	1231	2317	1659	2158	10575	17940
Все непреднамеренные	845	1898	1459	1632	6688	12522
В автомобиле	86	203	275	367	2543	3474
Пешеходы	13	269	241	210	313	1046
Другой моторный транспорт	85	263	286	492	2342	3283
Утонувшие	68	490	192	177	359	1286
Пожар и ожоги	44	308	171	92	88	703
Отравление	12	34	12	28	260	346
Велосипед	0	7	74	92	83	256
Огнестрельное оружие	0	12	19	57	126	214
Падение	12	55	25	28	112	232
Удушье	472	162	54	78	66	832
Другие непреднамеренные	52	95	110	11	396	665
Все намеренные	331	376	188	489	3728	5112
Самоубийства	0	0	2	242	1615	1859
Из огнестрельного оружия	0	0	0	103	975	1078
Убийства	331	376	186	247	2113	2546
Из огнестрельного оружия	8	50	61	164	1727	2010
Неясные намерения	55	43	12	37	159	306

Web-based Statistics Query and Reporting System at <http://webapp.cdc.gov/sasweb/ncipc/mortrate.htm/>

ходит вследствие травм, что превышает все остальные причины вместе взятые. В 1999 г. в США от травм погибло 17 940 детей и подростков до 19 лет включительно (табл. 115.1), что унесло гораздо больше жизней, чем любые другие причины.

Автодорожные аварии возглавляют список смертельной травмы у детей и подростков всех возрастов, включая младенцев до 1 года. Большинство этих смертей как среди детей, так и среди взрослых приходится на долю тех, кто едет в машине. В подростковом возрасте эта причина составляет 50% всей смертности от непреднамеренных травм.

Смерть вследствие утопления занимает 2-е место среди непреднамеренных травм, достигая пика у подростков и детей дошкольного возраста (см. гл. 126). В некоторых областях США это основная причина гибели дошкольников. Маленькие дети тонут в основном в ванне или бассейне, а более старшие дети и подростки — преимущественно в естественных водоемах во время купания или плавания на лодках.

Пожары и ожоги ответственны в целом почти за 6% смертей от непреднамеренных травм и за 13% среди детей до 5-летнего возраста (см. гл. 127). Большинство (93%) этих случаев происходит в результате пожара в доме, смерть наступает преимущественно вследствие вдыхания дыма и асфиксии, а не от тяжелого ожога. Маленькие и более старшие дети относятся к наивысшей группе риска во время пожара, так как им трудно выбраться из горящего здания.

Удушье отвечает примерно за 50% всех непреднамеренных смертей у детей в возрасте до 1 года. Чаще всего ребенок задыхается при потреблении пищевых продуктов, таких как сосиски, леденцы, виноград и орехи. Вызвать удушье могут слишком маленькие соски, небольшие шарики и латексные надувные шарики.

Убийство — вторая основная причина травматической смерти как младенцев до 1 года, так и детей 1–4 лет и подростков 15–19 лет. Убийство в этих возрастных группах делят на две категории:

детское и подростковое. Детское убийство — это смерть детей моложе 5 лет в результате жестокого обращения с ними. Преступление обычно совершает тот, кто присматривает за детьми, — смерть происходит из-за сильного удара по голове или в живот. Напротив, виновниками убийства подростков обычно бывают ровесники или знакомые; более чем в 80 % случаев оно совершается с применением оружия, в основном пистолета. Дети промежуточного возраста могут быть жертвами обоих способов убийства.

Самоубийство редко случается среди детей до 10 лет, и только 1 % всех самоубийств приходится на детей до 15 лет. Частота самоубийств возрастает после 10-летнего возраста, а у 15–19-летних подростков самоубийство занимает 3-е место в качестве причины смерти — более 100 000 потерянных потенциальных лет жизни. К группе наибольшего риска относятся черные мальчики-подростки, за ними идут белые мальчики, а группу наименьшего риска составляют черные девочки. Примерно 60 % самоубийств подростков совершается с помощью огнестрельного оружия.

Несмертельные травмы. Статистика смертности отражает лишь небольшую часть эффектов от детских травм. 20–25 % детей и подростков ежегодно получают медицинскую помощь в больничных отделениях неотложной помощи, и почти столько же детей проходят лечение в поликлиниках. При

этом 2,5 % нуждаются в амбулаторной помощи, а 55 % пострадавших от травм становятся, по крайней мере временно, инвалидами.

Распределение нефатальных и фатальных травм существенно различается (рис. 115.1). Лидирующей причиной обращений в пункты неотложной помощи и госпитализации являются падения. Наиболее типичный вид спортивной и полученной во время каникул травмы — падение с велосипеда, из-за которого ежегодно бывает более 300 тыс. визитов в пункты неотложной медицинской помощи. Несмертельные травмы, такие как аноксическая энцефалопатия, после того как ребенок чуть не утонул, обезображивание после ожогов или постоянный неврологический дефицит после травмы головы могут обуславливать тяжелые состояния и приводить к резкому изменению качества жизни пострадавшего и его семьи.

Динамика. Уровень детской смертности от травм в США и наиболее развитых странах снижался в течение XX в.; в последние 15 лет особенно снизилась смертность от непреднамеренных травм. В то же время количество убийств и самоубийств, основных причин смертности в США, увеличилось с 1950 по 1990 г. Число самоубийств мальчиков-подростков возросло на 50 % с 1970 по 1986 г., в основном за счет самоубийств из огнестрельного оружия. После 1986 г. самоубийств 15–19-летних подростков стало меньше, и в 1998 г.

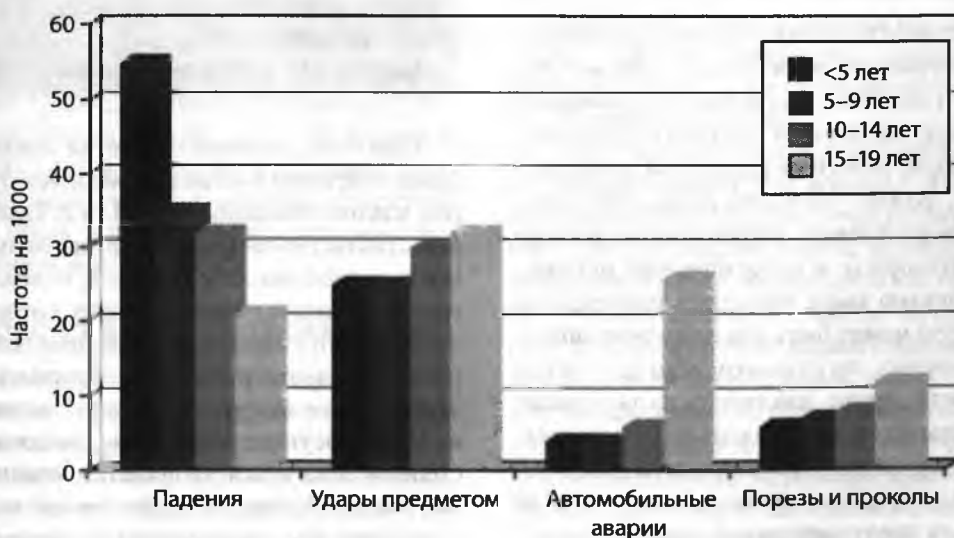


Рис. 115.1. Частота посещений отделений неотложной помощи по поводу основных причин травм в зависимости от возраста в США в 1993–1994 гг. (Данные Центра контроля и предупреждения заболеваний, Национального статистического центра здоровья и Национальной госпитальной и амбулаторной медицинской службы)

их было на 12% меньше, чем в 1986 г. Убийства среди 15–19-летних ребят достигли пика в 1993 г., но, к счастью, после этого снизились на 50%. Как повышение, так и снижение числа самоубийств связано с огнестрельным оружием.

Принципы контролирования травматизма

Многие годы пытались обрисовать характерные природные черты ребенка, подверженного частым травмам. Большинство исследователей отклонило теорию предрасположенного к травмам ребенка. Хотя многолетние исследования показали взаимосвязь между гиперактивностью и импульсивностью, с одной стороны, и повышенным травматизмом — с другой, чувствительность и специфичность этой взаимосвязи чрезвычайно низкие. В действительности, концепция предрасположенности к несчастным случаям только мешает делу, так как она отвлекает внимание от потенциально изменяемых факторов, таких как форма товаров или окружающая среда. Более продуктивно обследовать физическое и социальное окружение ребенка, подверженного частым травмам, а не пытаться определить характерные черты или темперамент, которые трудно изменить. За такими детьми, скорее всего, плохо ухаживают, они живут в неорганизованных и неблагополучных семьях в опасном окружении.

Попытки контролировать детский травматизм включают *обучение или убеждение, изменение дизайна товаров и изменение социальной и физической среды*. Основную часть этого контроля составляет убеждение людей, особенно родителей, изменить их поведение. Важно убеждать родителей в необходимости использовать закрепленные детские сидения в автомобиле и велосипедные шлемы, установить детектор дыма, проверять температуру воды в кране. Это может быть гораздо эффективнее многозначительных, но слишком общих советов о необходимости лучше наблюдать за ребенком, быть осторожными и внимательными. Информацию надо давать родителям в умеренной дозе в соответствии со стадией развития ребенка и в виде руководства для предупреждения травм при посещениях здорового ребенка. Основные пункты для обсуждения на каждой стадии развития представлены в боксе 115.1.

◆ Бокс 115.1. Темы предлагаемого педиатром руководства для предупреждения травм

Новорожденные

- Специальное сиденье в автомобиле
- Температура воды в кране
- Детекторы дыма

Младенцы

- Специальное сиденье в автомобиле
- Температура воды в кране
- Безопасность при купании в ванне

Ребенок, начинающий ходить, и дошкольник

- Специальное сиденье в автомобиле
- Правила перехода улицы
- Безопасность на воде
- Недоступность лекарств и домашних ядов (недоступные для детей крышки) для ребенка
- Сироп рвотного корня

Ученик начальной школы

- Правила перехода улицы
- Обучение поведению на воде
- Ремни безопасности
- Велосипедный шлем
- Удаление из дома огнестрельного оружия

Ученик средней школы

- Ремни безопасности
- Удаление из дома огнестрельного оружия
- Правила перехода улицы

Ученик старших классов и более взрослый подросток

- Ремни безопасности
- Употребление алкоголя, особенно при вождении, купании и плавании
- Автодорожные аварии (травматизм пассажиров и водителей)
- Удаление из дома огнестрельного оружия

Наиболее успешно стратегия предупреждения травм действует в области изменения дизайна товаров, как это показано в табл. 115.2. Такое пассивное вмешательство защищает все население независимо от содействия или умения и, похоже, оказалось гораздо успешнее *активных* мер, которые требуют постоянного изменения поведения родителей или ребенка. Однако в случае некоторых видов травм эффективное пассивное вмешательство недоступно или неосуществимо, и мы должны в большей степени полагаться на попытки изменить поведение людей. Примером эффективной модификации окружения и товаров служат снижение температуры нагрева воды, установка детекторов дыма и укупоривание медицинских препаратов и домашних продуктов крышками, которые дети не могут от-

крыть. Многие вмешательства требуют как активных, так и пассивных мер. Так, детекторы дыма обеспечивают пассивную защиту, если они полностью функциональны, но они нуждаются в ежегодной смене батарейки и соответствующей проверке.

Таблица 115.2

Меры для снижения травматизма

Изменение дизайна товаров	Изменение окружающей среды	Обучение
Крышки, не открываемые детьми	Комнатные замки	Руководство для предупреждения травм
Подушки безопасности	Безопасные дороги	Государственные указы
Пожаробезопасные сигареты	Детекторы дыма	Школьные программы безопасности

Изменение окружающей среды часто требует бо- льших усилий, чем модификация отдельных продуктов, но может оказаться высокоэффективным в снижении травматизма. Безопасные дороги, снижение объема транспорта и ограничение скорости на дорогах в ближайшем окружении, удаление из дома оружия — все это примеры такого вмешательства. Сюда же относятся и социальные изменения, такие как утверждение законов об использовании закрепленных детских сидений и ремней безопасности, велосипедных шлемов и праве на вождение автомобиля.

Кампании по мерам профилактики, включающим два из указанных пунктов или более, были особенно эффективны в снижении травматизма. Классическим примером является законодательство об использовании детских сидений и ремней безопасности; другими примерами служат программы по пропаганде использования велосипедных шлемов среди школьников и улучшению защиты пассажиров в автомобилях.

Факторы риска детского травматизма

К основным факторам риска детского травматизма относятся возраст, пол, раса, социально-экономические условия и окружающая среда.

Возраст. Дети, только научившиеся ходить, составляют группу наивысшего риска ожога, утопления и падений. Поскольку они стали подвижны и проявляют исследовательский интерес к окружающей среде, возникает угроза отравления. Дети младшего школьного возраста подвержены

наивысшему пешеходному риску, травмам, связанным с велосипедом и поездками в автомобиле (наиболее серьезные травмы), ожогам и опасности утонуть. В подростковом возрасте повышается риск, связанный с поездкой в автомобиле, сохраняется риск получить ожог или утонуть и появляется новая опасность намеренного травматизма. К дополнительному риску относится возможность трудового травматизма, особенно у 14–16-летних детей.

В каждом возрасте возникает опасность травматизма, когда ребенок или подросток получает новое задание или попадает в ситуации, с которыми он еще не умеет справляться. Например, научившиеся ходить дети не знают, что лекарства могут оказаться ядом или что не все садовые растения съедобны, они не понимают, какую опасность представляет бассейн или открытое окно на 2-м этаже. Родители по небрежности могут упустить из виду несоответствие между умением ребенка и порученным ему делом. Принуждая маленького ребенка идти быстрее, чем он может, сопровождающий значительно увеличивает опасность его травмы. Многие родители хотят, чтобы младшие школьники ходили самостоятельно в школу, на детскую площадку или в местную кондитерскую, хотя большинство детей к этому еще не готовы. Аналогично недостаток умения и опыта в выполнении многих заданий повышает риск травматизма у подростков, особенно это относится к поездке в автомобиле. Высокая частота автомобильных аварий вызвана как неопытностью подростков, так, по-видимому, и недостаточным их развитием и зрелостью. Нередко играют роль алкоголь и разные препараты.

Тяжесть травм и опасность длительной потери активности зависят и от возраста. Так, у младших школьников еще недостаточно развит таз. При автомобильной аварии ремень безопасности, не закрепленный у таза, поднимается к животу, повышая риск травмы брюшной области. Кроме того, большинство детей едут на заднем сидении, у которого раньше ремни закреплялись только на коленях, а наплечных ремней не было. Для детей 4–8 лет следует использовать дополнительные сиденья. Дети до 2-летнего возраста гораздо хуже восстанавливаются после закрытых травм головы, чем более старшие дети или подростки.

Пол. В возрасте от 1–2 и вплоть до 7 лет мальчики больше подвержены травмам, чем девочки. По-видимому, это не является следствием раз-

личий в развитии, координации или физической силе. Скорее, мальчики чаще получают травмы определенного типа. Хотя мальчики любого возраста чаще рискуют получить травму при катании на велосипеде, но овладение велосипедным спортом снижает этот риск. Повышенный риск объясняется тем, что мальчики чаще и дольше катаются на велосипеде, чем девочки. С другой стороны, повышенный уровень пешеходных травм вызван не тем, что мальчики больше ходят, а, скорее, разным поведением мальчиков и девочек на улице. Более высокий риск травматизма у мальчиков из-за особенностей их поведения вкупе с более частым потреблением алкоголя может привести к непропорционально высокому уровню автомобильных аварий среди подростков.

Раса. Количество травм у афроамериканцев намного превышает таковое у белых, а у азиатских детей уровень травматизма ниже, чем у белых; испанцы занимают промежуточное положение между белыми и афроамериканцами. Черные американцы отличаются самой высокой смертностью от непреднамеренных травм, что особенно выражено в отношении определенных травм. Число убийств среди черных подростков в возрасте 15–19 лет в 1999 г. составляло 63,8 на 1000, а среди белых — 8,84 на 1000. Уровень самоубийств среди черной молодежи в 2 раза выше, чем среди белой, и в 4 раза выше, чем у азиатских подростков. Число смертей от пожара и ожога среди черных дошкольников более чем в 3 раза превышает таковое у белых: 5,4 и 1,5 на 100 000 детей соответственно.

Такое различие объясняется в первую очередь бедностью и низким уровнем образования родителей, а также опасным окружением, а не цветом кожи. У белых и черных, находящихся на одном социально-экономическом уровне, количество самоубийств одинаково. Поэтому важно понять, что расовые различия в уровне травматизма не следует приписывать разному цвету кожи.

Социально-экономическое положение. Бедность — один из важнейших факторов риска детского травматизма. Дети из бедных семей в 3–4 раза чаще погибают при пожарах, от автомобильных аварий и при купании. Частота смертей как среди черных, так и белых находится в обратной зависимости от уровня дохода: чем выше доход, тем ниже уровень смертности. У черных американцев особенно высокий уровень. Другие факторы, такие как родители-одиночки, матери-подростки, меня-

ющиеся кормильцы, стрессовая ситуация в семье и многочисленные братья и сестры, скорее являются функцией бедности, а не независимыми факторами риска.

Окружающая среда. Бедность повышает риск детского травматизма, по крайней мере частично, из-за ее влияния на окружающую среду. Бедные дети подвергаются большей опасности в той среде, в которой они живут. Бедные дети живут в бедных домах, которые могут разрушиться и, скорее всего, не снабжены дымовыми детекторами. Их соседи могут быть склонны к насилию, в результате чего они чаще становятся жертвой оскорблений, чем дети и подростки, проживающие в районах среднего класса. Внимание к окружающей среде имеет еще и то значение, что ее можно улучшить путем вмешательства в отличие от таких относительно постоянных факторов риска, как динамика семьи, бедность и раса.

Травмы в результате автомобильных аварий

Эти травмы возглавляют список всех тяжелых и фатальных травм у лиц всех возрастов. Среди подростков автомобильные аварии отвечают за 38% всех смертей, включая смерть по естественным причинам. Существенное снижение травм в результате автомобильных аварий может быть достигнуто с помощью определенных мер.

Пассажиры. Травмы детей-пассажиров являются основной причиной гибели детей и подростков от автомобильных аварий, за исключением возрастной группы 5–9-летних детей, которые чаще гибнут как пешеходы. Пик травм и смерти детей обо-его пола приходится на 15–19 лет (см. табл. 115.1). Единственным способом предупреждения тяжелых или фатальных травм является использование соответствующих ремней безопасности.

Много внимания уделяется детям-пассажирам младше 4 лет. Применение удерживающих ребенка устройств, как ожидается, может снизить количество фатальных исходов на 71% и риск тяжелой травмы на 67%. Во всех 50 штатах и в округе Колумбия такие устройства утверждены законодательно. Врачи раздавали родителям рекламу, в которой подчеркивалась полезность закрепленных детских сидений, и родители отнеслись к этому с пониманием. Педиатры должны объяснять родителям, что малыши, которые едут в машине в закре-

пленном положении, ведут себя во время поездки гораздо лучше, чем если они свободны.

Выпущены прекрасные фильмы, обсуждающие преимущества закрепленных детских сидений; такие фильмы можно показывать родителям в приемной у врачей или матерям в больнице после рождения ребенка. Во многих больницах и объединениях приняты программы финансирования, позволяющие приобретать эти устройства по низкой цене. Список утвержденных устройств можно получить в ААП. Для детей до 1 года или с массой тела меньше 20 фунтов (около 9 кг) можно использовать обычные или трансформируемые сиденья для 1–2-летних малышей, их нужно помещать на заднее сиденье лицом назад. Для более старших малышей можно использовать такие же сиденья и усаживать их лицом вперед также на заднем сиденье автомобиля. Необходимо разъяснять, как правильно использовать эти сиденья, включая размещение сиденья в правильном направлении, соответствующее закрепление ремня и проверку, хорошо ли закреплен ребенок. Благодаря государственному регулированию сиденья подогнаны под автомобили, закрепляются легче, быстрее и с меньшими ошибками. Дети моложе 13 лет никогда не должны ехать на переднем сиденье автомобиля, особенно если он снабжен воздушной подушкой. Надутая подушка может оказаться смертельной для малышей, сидящих на заднем сиденье лицом вперед, и для маленьких детей, сидящих на переднем пассажирском сиденье.

Более старшие дети часто не закреплены нужным образом. Многие едут на заднем сиденье с ремнем безопасности только на коленях. К несчастью, применение только такого ремня связано с повышенным риском перелома позвоночника в поясничной области и травм внутренних органов брюшной полости. Такие флексивно-дистракционные травмы позвоночника обычно сопровождаются повреждением органов живота; наличие кожаных ремней безопасности для ограничения движения ребенка должны наводить врача на мысль о возможном повреждении позвоночника или органов брюшной полости. Для маленьких детей следует использовать лицензированные бустерные сиденья до тех пор, пока они не подрастут достаточно, чтобы пользоваться наплечными ремнями безопасности, иными словами, не достигнут возраста 8 лет и массы тела 36 кг. Наплечные ремни, обхватывающие ребенка сзади или подмышками, не обеспечивают

достаточной защиты во время аварии и повышают риск тяжелой травмы.

Перевозка недоношенных детей представляет собой особую проблему. Эти дети, находясь в закрепленном сиденье, могут испытывать недостаточность кислорода, иногда связанную с брадикардией. В связи с этим ААП рекомендует контролировать во время поездки состояние младенцев, родившихся раньше 37 нед. гестационного периода, и если они испытывают недостаточность кислорода или брадикардию, использовать кислород и сиденья, которые можно разложить в машине. Мониторинг следует проводить в пунктах неонатальной интенсивной терапии в течение 60–90 мин.

Дети, едущие на заднем сиденье пикапа, подвергаются особому риску, так как могут вылететь из машины и получить серьезную травму головы. При поездке на заднем сиденье закрытого пикапа дети рискуют отравиться угарным газом из-за плохой выхлопной системы.

Несомненно, что заднее сиденье гораздо безопаснее как для детей, так и для взрослых. В одном из исследований было показано, что риск травмы во время аварии для детей до 15 лет, сидящих на заднем сиденье, на 70% ниже, чем для сидящих на переднем. Воздушная подушка, с одной стороны, мало защищает детей во время аварии, а с другой — сама по себе может привести к фатальной или тяжелой травме. Наличие боковой воздушной подушки также опасно для детей, сидящих на переднем сиденье, например, если они ехали в момент аварии, облокотившись на дверцу. Самое безопасное место для детей — заднее сиденье, при этом они должны быть закреплены соответственно возрасту и размеру. Принимаются успешные воспитательные и законодательные меры, чтобы увеличить число детей, путешествующих на заднем сиденье автомобиля.

Подростки-водители. 15–17-летние водители попадают в аварии более чем в 2 раза чаще, чем 18-летние и более старшие водители. Формальные курсы вождения неэффективны как средство снижения числа аварий и в действительности оказывают противоположное действие, допуская подростков к вождению автомобиля. Риск тяжелой травмы и гибели находится в прямой зависимости от скорости езды в момент аварии и обратно пропорционален размерам автомобиля. Маленькие быстрые автомобили намного чаще приводят к фатальному исходу при авариях.

Риск зависит и от числа пассажиров, едущих с водителем-подростком. Риск смертельного исхода для 17-летних водителей, едущих с 1, 2 или 3 пассажирами и более, увеличивается соответственно в 1,5, 2,6 и 3 раза по сравнению с риском, когда подросток едет один. Риск также повышается, если водитель мальчик, а его пассажиры моложе 30 лет.

Подростки, ведущие машину в ночное время, наиболее часто попадают в аварии и погибают, на ночные аварии приходится более $\frac{1}{3}$ всех случаев гибели подростков-водителей. Около 50% всех фатальных аварий, когда водителями были подростки моложе 18 лет, происходили за 4 ч до или после полуночи, что в 5–10 раз превышает число аварий в дневное время. Сложность вождения ночью в сочетании с неопытностью юных водителей дает смертельную комбинацию.

Законы постепенного лицензирования включают три этапа, растянутые во времени, прежде чем подросток может получить полные, неограниченные права вождения. Сначала они включают ограничение числа пассажиров в машине и вождение в ночное время. Эти законы могут снизить фатальные аварии, допускаемые 16-летними водителями, более чем на 50%. Законы постепенного лицензирования приняты во многих штатах.

Одной из главных причин травм юных водителей является алкоголь. Особенно опасно сочетание неопытности вождения с неопытностью потребления алкоголя. В этой возрастной группе примерно 20% всех смертельных исходов при авариях является результатом алкогольной интоксикации, при этом ухудшение вождения наблюдается при такой низкой концентрации алкоголя в крови, как 0,05 г/100 мл. Более $\frac{1}{3}$ попавших в аварию подростков сообщают, что ехали с выпившим водителем. Все штаты приняли постановление о запрещении выпившим подросткам садиться за руль. Всех подростков — жертв автомобильных аварий в пунктах неотложной помощи проверяют на содержание алкоголя в крови и на хроническое потребление алкоголя с помощью теста-опросника, позволяющего быстро оценить количество и частоту употребления спиртных напитков (CAGE), или короткого Мичиганского скринингового теста на алкоголизм. Это дает возможность выявить лиц, имеющих серьезные проблемы с алкоголем. Все подростки, злоупотребляющие алкоголем, не должны покидать отделение неотложной помощи или больницу

без предварительного планирования их лечения по поводу алкоголизма. Борьба с этой проблемой может эффективно снизить риск аварий в будущем. Даже короткое собеседование с мотивированным доводом, проведенное в пункте неотложной помощи, может содействовать снижению проблемы алкоголизма.

Велосипедные травмы

В США ежегодно 250–300 детей погибает от травм, полученных при катании на велосипеде. Травмы, связанные с велосипедом, являются одной из наиболее частых причин обращения детей в пункты неотложной помощи. В основном, это травма головы. Логическим предупреждением ее является использование шлемов, которые очень эффективны и снижают риск травмы головы на 85% и мозговой травмы на 88%. Шлем защищает также от повреждений средней и верхней части лица. Педиатры могут эффективно пропагандировать использование велосипедных шлемов, и следует включить этот совет в руководство по предупреждению травматизма для родителей и детей. Соответствующие шлемы имеют твердую полистироловую подкладку, которая плотно прилегает к детской голове. Родителям следует избегать покупки шлемов большего размера, «на вырост».

Агитация в пользу шлемов может и должна идти и вне клиник. Общественные образовательные программы, проводимые под руководством врачей, преподавателей, велосипедных клубов и общественных организаций, преуспели в деле пропаганды велосипедных шлемов. Теперь ими пользуются 60% велосипедистов, что привело к снижению числа травм головы. Принятие законов о применении велосипедных шлемов также увеличивает их использование.

Следует иметь в виду и другие меры профилактики, хотя их эффективность ограничена. Логичной мерой являются велосипедные дорожки, отделяющие велосипедистов от моторного транспорта. В школах и общественных организациях можно обучать детей безопасной езде на велосипеде.

Пешеходные травмы

В США и большинстве индустриальных стран пешеходные травмы относятся к одной из самых частых причин гибели 5–9-летних детей. Хотя слу-

чай со смертельным исходом составляют менее 5%, большую проблему представляют тяжелые травмы, которые приводят к травматической коме у детей и являются частой причиной тяжелого перелома ног у школьников.

Большинство травм дети получают в дневное время после окончания школьных занятий. Улучшенное освещение или отражательное покрытие могло бы снизить число жертв. Удивительно, но примерно 30% травм пешеходы получают, находясь на пешеходной дорожке, что, по-видимому, является следствием ложного чувства безопасности и снижения бдительности. Риск пешеходной травмы выше там, где в окрестности имеется сильное движение, скорость транспорта превышает 50 км/ч, около дома отсутствуют площадки для игр, дома слишком много народу и низкий социально-экономический уровень.

Одним из важных факторов риска детской пешеходной травмы является уровень развития ребенка. Дети до 5 лет подвергаются риску быть задавленными на проезжей дороге. Лишь немногие дети моложе 9–10 лет умеют успешно перейти дорогу в 100% случаев. Маленькие дети еще слабо умеют оценивать расстояние до транспорта и его скорость и легко отвлекаются приятелями и другими факторами окружения. Многие родители не осознают, что возможности юного школьника недостаточны для приобретения навыков безопасного перехода дороги.

Предупреждение пешеходной травмы сложно и должно включать многие аспекты. Родителям следует начинать обучать детей безопасному поведению на дороге с раннего возраста, обучение следует продолжать и в школьные годы. Маленькие дети должны знать, что нельзя самостоятельно переходить дорогу; детей постарше нужно учить и показывать им, как переходить тихую улицу с небольшим движением. Дети до 10 лет или старше не должны одни пересекать широкую улицу с сильным движением.

Обучение пешеходному искусству должно быть частью более обширной программы безопасного поведения на дороге. Важными компонентами любой кампании по снижению травматизма пешеходов являются законодательство и активность полиции. Законы правого поворота на красный свет увеличивают опасность для пешеходов. Во многих городах редкие водители останавливаются у перехода, чтобы пропустить пешеходов, что представ-

ляет особую опасность для детей. Разработка изменений дизайна дорог относится к чрезвычайно важным пассивным мерам профилактики. Наиболее значимо снижение скорости транспорта и отведение дорог от школ и жилых районов. Другие изменения включают одностороннее движение, соответствующее размещение остановок транзитных или школьных автобусов, тротуары в городах и пригородах, краевые полосы в сельской местности для обозначения границы проезжей части и регуляцию парковки у обочины. Такие «успокоительные» меры для транспорта значительно снизили детский травматизм в Швеции, Нидерландах, Германии и снижают в Соединенных Штатах.

Травмы при пожаре и ожоги

В США эти травмы занимают 5-е место в ряду непреднамеренных травм с фатальным исходом, ежегодно от них погибает 3600 детей (см. гл. 127). Периодом наибольшего риска является первая декада жизни. Вероятность ожогового травматизма находится в тесной связи с социально-экономическим статусом и достигает максимума в бедных, необразованных семьях и в семьях, проживающих в фургонах. Мальчики получают ожоги чаще, чем девочки. Так, среди 10–14-летних детей с ожогом, полученным от воспламеняющихся веществ, мальчиков в 8 раз больше, чем девочек.

Одной из первых мер предосторожности является использование негорючих материалов. Ожоги из-за воспламенения одежды происходят часто и бывают тяжелыми, особенно у маленьких детей. По крайней мере $\frac{1}{3}$ таких ожогов происходит из-за воспламенения ночной пижамы. Ожоги охватывают в среднем 30% поверхности тела, и детям необходима госпитализация в среднем на 70 дней. В 1967 г. был издан федеральный акт о горючих материалах, *требующий, чтобы детское ночное белье было огнестойким*. В результате этого и подобных государственных указов теперь ожоги от воспламенения одежды у маленьких детей составляют лишь небольшую часть всех ожогов у детей. Несмотря на прекращение производства содержащего триметамин (трис) белья (из-за его возможного мутагенного действия), федеральные стандарты горючести до сих пор применимы к детскому ночному белью. Родителям не следует обходить эти предохранительные меры и использовать тенниски в качестве ночной рубашки для младенцев и детей.

Другое изменение, приведшее к существенному снижению травм, касается *ошпаривания водопроводной водой*. На его долю приходится 40% всех ожоговых травм у детей, требующих госпитализации, причем значительная часть детей ошпариваются горячей водопроводной водой. Дети младше 5 лет чаще всего попадают в больницу с ожогом, вызванным горячей жидкостью или пищей. Многие из этих травм можно предотвратить, если не использовать электрические чайники или сковородки с длинным шнуром, не пить горячий чай или кофе с ребенком на руках и держать детей подальше от плиты, на которой варится еда. В отличие от ожогов от воспламенения, после ошпаривания дети обычно выживают; однако многим требуется длительная госпитализация, многочисленные хирургические процедуры, впоследствии возможны обезображивающие следы. Риск глубокого ожога увеличивается при температуре воды выше 125° по Фаренгейту (51,6 °C). При 150° по Фаренгейту вода вызывает глубокий ожог у взрослого через 2 с. Простой и эффективной мерой предупреждения является снижение температуры нагрева воды до 51,6 °C. При этой температуре ручная мойка посуды или работа посудомоечной машины вполне эффективны, а риск ошпаривания значительно снижается. Во многих городах местные электрические компании сами снижают температуру подаваемой воды. В 1980 г. Флорида стала первым штатом, потребовавшим, чтобы новые нагреватели воды были настроены на 51,6 °C.

Травмы от фейерверков имеют сезонный характер, и более 40% пострадавших составляют дети до 15 лет. Общественный запрет фейерверков определенного типа и наблюдение взрослых за всеми фейерверками оказались при этом эффективной мерой в снижении числа ожогов, ампутаций и травм глаз. Дальнейшая модификация изделий обещает снизить опасность, связанную с легкими в обращении зажигалками, обычно находящимися в доме.

Свыше 80% всех смертей от пожаров в США происходит в частных домах. Из них 60% смертей является следствием асфиксии из-за дыма, а не воздействия огня. *Детекторы дыма* представляют собой недорогой и эффективный способ предотвратить большинство таких случаев. Врачи должны повлиять на родителей, давая им информацию о детекторах, и тем самым увеличить их использование.

Установлено, что сигареты являются причиной 45% всех пожаров и 22–56% смертных случаев от

них. Особенно опасно сочетание курения и алкоголя. Большинство изготавливаемых в США сигарет содержат в табаке и бумаге добавки, из-за которых сигарета может оставаться зажженной до 28 мин, даже если ее не курят. Если такие сигареты заменить на *пожаробезопасные* и *самогаснущие*, то можно предотвратить до 2000 смертей и 60 000 пожаров ежегодно.

Иногда пожар происходит из-за огня, разжигаемого детьми или подростками. У младших детей это бывает во время игры с исследовательской целью. Однако у более старших детей и подростков разжигание огня может указывать на серьезные поведенческие нарушения и требовать вмешательства семьи и психиатра. Более чем у 50% подростков-поджигателей оно было повторным.

Отравление

Гибель детей от непреднамеренного отравления (см. т. 1, гл. 67) резко снизилась за последние 20 лет, особенно среди детей до 5 лет. Так, в 1970 г. от отравления умерло 226 детей до 5-летнего возраста, а в 1999 г. — только 46. Эффективная стратегия предупреждения отравлений имеет пассивный характер — недоступная для детей упаковка и ограниченное содержимое в ней. В настоящее время акт о предохранительной упаковке ядов включает 28 наименований домашних продуктов и лекарств. Издание этого закона значительно снизило количество смертей и госпитализаций, вызванных отравлением. Но фармацевты следуют этому закону только на 70–75%, поэтому врач должен всегда помечать на рецепте, что препарат следует хранить в недоступной для детей упаковке. Кроме того, взрослым трудно пользоваться такими контейнерами, что тоже служит причиной отравления маленьких детей сегодня. Службы центров контроля и предупреждения заболеваемости установили, что в 18,5% семей, в которых произошло отравление детей до 5 лет, заменили недоступные для детей крышки, а в 65% случаев крышки плохо работали. Примерно в 20% случаев отравления виноваты были дедушки и бабушки, которым трудно пользоваться обычными недоступными для детей контейнерами. Необходимо улучшить дизайн крышек, чтобы их вскрытие не требовало сноровки и силы, превосходящей возможности пожилых людей.

Другие меры предупреждения, такие как этикетки «Мистер Юк» («Mr. Yuk»), далеко не так

эффективны. Они не удерживают детей от желания попробовать помеченное лекарство и на деле привлекают детей до 3 лет. Более важно, что на этих этикетках указан номер телефона местного или регионального центра отравления. Родителям малышей следует также выдавать бутылочку сиропа рвотного корня (ипекакуаны), которая должна храниться в домашней аптечке. В случае отравления, перед тем как дать ребенку рвотный корень, родители должны позвонить в региональный центр отравления или педиатру.

Утопление

В 1999 г. в США утонуло 1286 детей, в основном во время каникул (см. гл. 126). У младших детей эта причина гибели стоит на 2-м месте после автомобильных аварий. Точной статистики количества нефатальных травм, связанных с водой, нет, но установлено, что ежегодно происходит 140 000 несчастных случаев только из-за одного плавания. Нырание вниз головой на мелководье приводит к самым серьезным травмам, полученным на воде, так как при этом можно повредить позвоночник. Из 700 случаев этих травм позвоночника, получаемых ежегодно, большинство приводит к постоянному параличу.

Число детей, утонувших в бассейне, зависит от региона страны. В Лос-Анджелесе 50% утоплений произошло в домашних бассейнах, такая же картина в других регионах, где во многих частных резиденциях имеются бассейны. Дети до 5 лет не понимают последствий падения в глубокую воду и обычно не зовут на помощь. Большинство детей утонуло, ускользнув от присмотра взрослых. Ясно, что лучшим средством предотвращения падения детей в воду является замкнутая ограда вокруг бассейна. Для самой надежной защиты этот барьер должен преграждать проход к бассейну со двора и из дома, калитка должна быть снабжена автоматическим замком, высота ограды должна быть не меньше 1,5 м, а вертикальные отверстия не больше 10 см в ширину. Распоряжения о необходимости таких ограждений доказали свою эффективность. Многие ратуют за «водяных младенцев» (чувствующих себя в воде, как дома), другие — за инструктаж маленьких ребят по плаванию. Результативность таких подходов не проверена, но не исключено, что и дети и родители утратят бдительность, находясь у воды, что может привести к трагическим последствиям.

Примерно в 50% случаев гибели подростков и юношей на воде были виноваты алкоголь и наркотики. При алкогольной интоксикации риск утонуть, плавая на лодке, увеличивается в 10–50 раз за счет как риска свалиться за борт, так и захлебнуться при погружении. *Ограничение продажи и потребления алкогольных напитков* в местах плавания на лодках, в бассейнах, гаванях, у пристаней для яхт и на морском берегу могут способствовать снижению угрозы гибели. Следует рассмотреть и более строгие ограничения для владельцев лодок.

Считается, что персональные плавучие средства, такие как спасательные жилеты, могут защитить детей на воде. Эффект таких персональных средств точно не выяснен, но, по данным Береговой охраны США, хотя персональных плавучих средств не было только на 7% лодок, потерпевших аварию на воде, фатальный исход имел место в 29% случаев. Все дети и подростки, плавающие в лодке на открытой воде, должны надевать спасательный жилет.

Дети и подростки, страдающие различными припадками, могут утонуть в ванне, поэтому им следует рекомендовать принимать душ, а не ванну.

Огнестрельные ранения

Дети и подростки получают огнестрельные ранения в трех ситуациях: непреднамеренное ранение, попытка самоубийства и убийство. В каждом таком случае ранение может быть смертельным или привести к длительным осложнениям.

Непреднамеренное огнестрельное ранение, как правило, происходит дома: 85% смертельных случаев от огнестрельного оружия произошли именно в домашней обстановке. Убийство детей до 16 лет гораздо теснее связано с бедностью, чем с расой или перенаселением в доме. Количество таких убийств наименьшее среди белых городских детей, промежуточное среди белых, проживающих в сельской местности, и наивысшее среди городских афроамериканских детей.

Самоубийство является 3-й наиболее частой причиной травматической смерти у мальчиков-подростков и занимает 4-е место у девочек-подростков. За период с 1950 по 1970 г. количество самоубийств детей и подростков более чем удвоилось, достигло пика к 1986 г. и затем пошло на убыль. В 1999 г. число самоубийств было на 13% меньше, чем в 1986 г. В увеличении до 1986 г. большую роль сыграло огнестрельное оружие, которое является

основным способом самоубийства у мальчиков всех возрастов. Разница в уровне самоубийств между мальчиками и девочками объясняется не столько числом попыток, сколько средствами. Девочки реже погибают при попытке самоубийства, поскольку используют менее летальные средства (в основном, медицинские препараты) и, возможно, они не так сильно хотят умереть. Использование огнестрельного оружия, как правило, делает попытку самоубийства фатальной.

Убийство как причина смерти подростков старше 15 лет находится на 2-м месте после автомобильных аварий. В 1999 г. жертвами убийства оказались 2546 детей и подростков; при этом 51,5% убийств пришлось на долю небелых подростков, сделав убийство самой частой причиной их гибели. В настоящее время 85% убийств мальчиков совершается с помощью огнестрельного оружия, из них 75% — из личного огнестрельного оружия.

На сегодня в США зарегистрировано 210–220 млн единиц огнестрельного оружия. В течение последних двух десятилетий в США ежегодно продается свыше 6 млн единиц оружия. Личное огнестрельное оружие составляет около 20% всего оружия, но оно участвует в 90% криминальных и других огнестрельных событий. Владельцы, держащие оружие дома, увеличивают риск самоубийства подростков в 10 раз и убийства подростков — в 4 раза. Когда оружие находится в доме, наиболее вероятно, что оно будет пущено в ход против своих, а не против чужих: на каждое убийство с целью самозащиты приходится 1,3 непреднамеренных смертей, 4,6 убийств и 37 самоубийств.

Ручное огнестрельное оружие представляет собой наивысший риск из всех видов оружия для детей и подростков. Приобретение ручного огнестрельного оружия подростками крайне распространено и не ограничивается теми, кто участвует в вооруженных или криминальных происшествиях. Усилия снизить раневые травмы детей и подростков должны быть направлены на строгое регулирование доступа молодежи, в первую очередь, к ручному огнестрельному оружию.

Одним из подходов являются информационные и образовательные кампании, направленные на ограничение доступа юных членов семьи к оружию, которое следует держать дома закрытым и разряженным. Однако никаких данных относительно эффективности таких кампаний пока не имеется. Маловероятно, чтобы одно обучение безопасному

обращению с оружием оказывало влияние на его использование с целью убийства и самоубийства. Большинство убийств родственников или знакомых совершается в состоянии гнева. Для снижения числа убийств и ранений следует удалить оружие из окружения детей и подростков. Затруднение доступа к ручному огнестрельному оружию, разумеется, не исключит ссор, но уменьшит вероятность фатального конца. Во время ссоры применение оружия в 5 раз чаще приводит к смертельному исходу, чем применение ножа.

Врачи должны консультировать родителей и пациентов относительно владения оружием. Эти консультации должны включать информацию о риске, связанном с владением оружием, о риске ранений, которому подвергаются все обитатели дома, особенно юноши и подростки с психическими нарушениями или страдающие алкоголизмом. Родителям нужно объяснить, что самое безопасное — это удалить оружие из дома. Если же они предпочитают оставить оружие в доме, то его нужно держать в запортом контейнере и поставленном на предохранитель, а патроны хранить отдельно. Более подробную информацию о консультировании семей и подростков относительно оружия педиатры могут получить в ААП.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics Committee on Injury Prevention and Poison Prevention. Injury Prevention and Control for Children and Youth, 3rd ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997.
- American Academy of Pediatrics Committee on Injury and Poison Prevention. Children in pickup trucks. *Pediatrics* 2000; 106: 857–9.
- Asher K. N., Rivara F. P., Felix D. et al. Water safety training as a potential means of reducing the risk of young children's drowning. *Injury Prev* 1995; 1: 228–33.
- Baker S., Fowler C., Li G. et al. Head injuries incurred by children and young adults during informal recreation. *Am J Public Health* 1994; 84: 649–52.
- Barrios L. C., Davis M. K., Kann L. et al. School health guidelines to prevent unintentional injuries and violence. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2001; 50 (Dec 7): 1–73.
- Braver E. R., Ferguson S. A., Greene M. A. et al. Reduction in deaths in frontal crashes among right front passengers in vehicles equipped with passenger air bags. *JAMA* 1997; 278: 1437–9.
- Bull M. J., Sheese J. Update for the pediatrician on child passenger safety: Five principles for safer travel. *Pediatrics* 2000; 106: 1113–6.

- Chiavello C., Christoph R., Bond G.* Infant walker related injuries: A prospective study of severity and incidence. *Pediatrics* 1994; 93: 974–6.
- Committee on Injury Prevention and Poison Prevention Committee on Community Health Services. Prevention of agricultural injuries among children and adolescents. *Pediatrics* 2001; 108: 1016–9.
- Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on Injury and Poison Prevention, American Academy of Pediatrics. Swimming programs for infants and toddlers. *Pediatrics* 2000; 105: 868–70.
- Coyne-Beasley T., Schoenbach V. J., Johnson R. M.* «Love our kids, lock your guns»: A community-based firearm safety counseling and gun lock distribution program. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 659–64.
- Cummings P., Grossman D. C., Rivara F. P.* et al. State gun safe storage laws and child mortality due to firearms. *JAMA* 1997; 278: 1084–6.
- Davidson L., Durkin M., Kuhn L.* et al. The impact of the Safe Kids/Healthy Neighborhood Injury Prevention Project in Harlem, 1988 through 1991. *Am J Public Health* 1994; 84: 580–6.
- Foss R. D., Feaganes J. R., Rodgman E. A.* Initial effects of graduated driver licensing on 16-year-old driver crashes in North Carolina. *JAMA* 2001; 286: 1588–92.
- Grossman D. C., Mang K., Rivara F. P.* Firearm injury prevention counseling by pediatricians and family physicians: Practices and beliefs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 973–7.
- Harborview Injury Prevention and Research Center. Reviews of child injury prevention strategies. <http://www.hiprc.org/childinjury>.
- Kassirer J. P.* Guns in the household. *N Engl J Med* 1993; 329: 1117–9.
- Kellermann A. L., Rivara F. P., Somes G.* et al. Suicide in the home in relation to gun ownership. *N Engl J Med* 1992; 327: 467–72.
- Kellermann A. L., Rivara F. P., Rushforth N. B.* et al. Gun ownership as a risk factor for homicide in the home. *N Engl J Med* 1993; 329: 1084–91.
- Laflamme L., Eilert-Petersson E.* Injuries to pre-school children in a home setting: Patterns and related products. *Acta Paediatr* 1998; 87: 206–11.
- Laraque D., Spiwak H., Bull M.* Serious firearm injury prevention does make sense. *Pediatrics* 2001; 107: 408–10.
- Mallonee S., Istre G. R., Rosenberg M.* Surveillance and prevention of residential fire injuries. *N Engl J Med* 1996; 335: 27–31.
- Monti P. M., Colby S. M., Barnett N. P.* et al. Brief intervention for harm reduction with alcohol-positive older adolescents in a hospital emergency department. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 989–94.
- Rivara F. P., Thompson D. C., Patterson M. Q.* et al. Prevention of bicycle-related injuries: Helmets, education, and legislation. *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 293–318.
- Roberts I., Ashton T., Dunn R., Lee-Joe T.* Preventing child pedestrian injury: Pedestrian education or traffic calming? *Aust J Public Health* 1994; 18: 209–12.
- Shope J. T., Molnar L. J., Elliott M. R.* et al. Graduated driver licensing in Michigan. *JAMA* 2001; 286: 1593–8.
- Task Force on Community Preventive Services. Motor vehicle occupant injury: Strategies for increasing use of child safety seats, increasing use of safety belts, and reducing alcohol-impaired driving. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2001; 50 (May 18).
- Thompson D. C., Nunn M. E., Thompson R. S.* et al. Effectiveness of bicycle helmets in preventing serious facial injury. *JAMA* 1996; 276: 1974–5.
- Winston F. K., Durbin D. R., Kalian M. J.* et al. The danger of premature graduation to seat belts for young children. *Pediatrics* 2000; 105: 1179–83.
- Winston F. K., Kalian M. J., Elliott M. R.* et al. Risk injury to child passengers in compact extended-cab pickup trucks. *JAMA* 2002; 287: 1147–52.

Глава 116

Службы детской неотложной медицинской помощи

М. Денис Дауд (M. Denise Dowd),
Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara)

Большинство детей, которым требуется неотложная медицинская помощь (НМП), приводят во врачебные кабинеты, клиники и местные отделения неотложной помощи, но не в специализированные детские отделения неотложной помощи. Необходимо, чтобы неотложная помощь детям могла быть доступна в каждом районе. Службы НМП для детей оказывают ряд медицинских услуг, включая профилактику, догоспитальное лечение и транспорт, экстренную помощь и стационарное лечение, а также необходимое последующее наблюдение, включая реабилитацию (рис. 116.1).

Роль врача, оказывающего первую помощь. Роль врача, оказывающего первую помощь (провайдер), или участкового врача, важна и многогранна. В его задачу как *методиста* входит в первую очередь предупреждение. Он дает родителям и ребенку предварительные сведения о том, на что нужно обратить внимание и как себя вести, чтобы



Рис. 116.1. Служба окружной детской неотложной медицинской помощи. При прохождении через систему неотложной детской медицинской помощи ребенок встречается с большим числом медицинских работников

избежать острых осложнений, таких как травма или астматический приступ, и что нужно делать в случае, если они произойдут. Провайдер выступает как *распорядитель*, направляя семьи в соответствующие отделения неотложной помощи. Часто ему самому приходится *оказывать первую неотложную помощь*, поэтому он должен иметь необходимую подготовку в плане образования, оборудования и тактики поведения с детьми и родителями. Поскольку большинство детей проходят лечение не в детских больницах НМП, а в общих больницах или центрах неотложной помощи, педиатры должны выступать в роли *консультантов*, помогая спланировать лечение, чтобы оказать детям высококвалифицированную помощь. Только в 10% случаев вызовов «скорой помощи» больными являются дети. Врачи НМП могут не иметь достаточного образования и опыта в лечении детей; они могут не владеть методом лечения, или он может быть устаревшим. Педиатры выступают в роли *адвокатов* и должны ратовать за внедрение детской неотложной помощи в существующие местные системы НМП.

Подготовка врачебного кабинета. Участковый врач, оказывающий первую помощь, обязан давать семьям рекомендации относительно предупреждения травмы, быстрого распознавания и лечения болезни, а также о неотложной помощи. Это могут быть письменные материалы и соответствующие возрасту ребенка консультации. Родителей или других взрослых, ухаживающих за слабым ребенком, следует обучить методам сердечно-легочной

реанимации (СЛР), а дети должны уметь вызывать «скорую помощь» по телефону. Помимо обучения семьи профилактике несчастного случая и первой медицинской помощи при нем, врач должен при необходимости уметь оказать эту помощь.

Хотя непосредственно в кабинете врача относительно редко оказывают медицинскую помощь в полном объеме, тем не менее большинству врачей приходится принимать детей, нуждающихся в немедленном вмешательстве или длительной госпитализации. Участковый врач и его персонал могут оказаться недостаточно оснащенными для лечения больного при угрозе шока, нарушении дыхания или во время приступа в кабинете врача, при ухудшении состояния больного ребенка, пока он ожидает в приемной. Готовность к оказанию экстренной помощи в кабинете врача требует постоянного повышения квалификации персонала и овладения методами оказания неотложной помощи, ему должно быть доступно соответствующее реанимационное оборудование, ему следует знать местные службы НМП и их способы транспортировки больного, нужен рабочий контакт с отделениями неотложной помощи, чтобы убедиться, что ребенок получает квалифицированное лечение.

Обучение и постоянное повышение квалификации персонала. Персонал медицинского кабинета может понять, что ребенку требуется неотложная помощь во время обращения по телефону, в приемной врача или в кабинете. Весь персонал, включая работника регистратуры, должен уметь распознать ребенка с нарушенной психикой, в со-

стоянии шока или с затрудненным дыханием и сразу принять план действий для быстрого оказания помощи.

Разумно ожидать, что весь персонал, включая работников регистратуры и медицинских сестер, обучен методам СЛР детей и взрослых и оказания первой помощи и должен ежегодно обновлять сертификат о квалификации. Кроме того, врачи и медицинские сестры должны владеть методическим подходом к реанимации при травме. Основные знания можно получить на лицензированных курсах детской реанимации, предлагаемых национальными медицинскими и сестринскими ассоциациями. Для поддержания знаний и умения необходима частая повторная сертификация. Такие учебные программы предлагают курсы повышения квалификации по детской реанимации при Американском кардиологическом обществе и ААП, Американский колледж врачей скорой помощи, Педиатрические курсы медицинских сестер скорой помощи, программа неонатальной реанимации, а также учебник для самообразования медсестер детской скорой помощи, спонсируемый Ассоциацией медицинских сестер скорой помощи.

Тактика и процедуры. Необходимо вести унифицированный протокол телефонных звонков для выделения тяжело больных или получивших травму детей, особенно если звонки в течение нескольких часов принимал не врачебный персонал. Если состояние ребенка неясно и возможна необходимость догоспитальной помощи, его всегда лучше перевозить в машине «скорой помощи» под присмотром обученного персонала, а не в частной машине. Это поможет избежать серьезных осложнений, которые могут возникать, если полагаться на неумелых и расстроенных родителей, не способных оказать даже основное реанимационное пособие при перевозке больного ребенка в центр неотложной помощи. В офисе должно быть доступное для всего персонала отпечатанное руководство по необходимым мерам при таких состояниях, как астматический приступ, обструкция верхних дыхательных путей, судороги, отравление, травма головы или другие травмы, анафилактический шок, остановка сердечно деятельности и дыхания.

Реанимационное оборудование. Доступность оборудования составляет важную часть неотложной помощи. Каждое лечебное учреждение должно иметь самое необходимое реанимационное оборудование и медикаменты, упакованные в машине

детской реанимации или в сумке (табл. 116.1). Этот набор следует регулярно проверять и хранить в доступном и известном всему персоналу месте. Просроченные медикаменты, ларингоскоп без источника света или пустые кислородные подушки могут привести к катастрофе в момент реанимации. Этого легко избежать, если снаряжение проверять по вложенному списку. Ответственный персонал должен регулярно проходить квалификационные курсы по оборудованию, что можно делать по постоянному графику, в котором участвует весь штат, и уметь применять полученные знания на практике. Чтобы избежать критических врачебных ошибок во время реанимации, необходимо иметь педиатрический набор, включающий пластырь, наклейки или специальные реанимационные полоски с точно установленной дозой лекарства и оборудование, соответствующее возрасту, массе тела или росту ребенка.

Таблица 116.1

Лекарства и оборудование для оказания неотложной помощи

	Приоритетность
Лекарственные средства	
Албутерол для ингаляции	О
Адреналин (1:1000)	О
Активированный уголь	Ж
Антибиотики	Ж
Противосудорожные средства (диазепам/ лоразепам)	Ж
Кортикостероиды (парентерально/ внутрь)	Ж
Глюкоза (25%)	Ж
Дифенилгидрамин (парентерально)	Ж
Адреналин (1:10 000)	Ж
Атропина сульфат (0,1 мг/мл)	Н
Рвотный корень	Н
Налоксон (0,4 мг/мл)	Н
Натрия гидрокарбонат (4,2%)	Н
Жидкости для внутривенного вливания 0,9% раствор натрия хлорида или раствор Рингера с лактатом (500 мл) 5% раствор глюкозы, 0,45-NS (500 мл)	Н
Дыхательные пути	
Кислород и система подачи	О
Дыхательный мешок (450 и 1000 мл)	О
Маски с чистым кислородом, аппарат для искусственного дыхания, аппарат без возвратного дыхания, резервуары	О

Окончание табл. 116.1

	Приоритетность
Отсасывающее устройство, катетер для отсасывания из трахеи с наконечником в виде оливы, шприц с баллончиком	О
Флоуметр, определяющий пиковую объемную скорость дыхания	О
Распылитель (или ингалятор с контролируемой дозой и прокладкой/маской)	О
Интубационные трубки (размер 00–5)	О
Назальные интубационные трубки (размер 12–30F)	Ж
Щипцы Маргилла	Ж
Отсасывающие катетеры (размер 5–14F)	Ж
Назогастральные трубки (размер 6–14F)	Ж
Пульсовый оксиметр	Ж
Ларингоскоп ручной (детский, взрослый) с запасными батарейками, баллончики	Ж
Ларингоскоп (с прямым клинком размером 0–4, с искривленным клинком размером 2–3)	Ж
Эндотрахеальные трубки (без манжеты размером 2,5–5,5, с манжетой размером 6,0–8,0)	Ж
Зонды (детские, взрослые)	Ж
Для инфузионной терапии	
Иглы-бабочки (калибр 19–25)	Ж
Игла, вставленная в катетер (калибр 14–24)	Ж
Подставки для рук, ленты, жгуты	Ж
Внутрикостные иглы (калибр 16, 18)	Ж
Трубки для внутривенного вливания, микрокапельница	Ж
Разное оборудование и материалы	
Меченные цветом полоски с указанной дозой препарата	О
Подставка для массажа сердца	О
Сфигмоманометр (для младенцев, детей, взрослых, бедренные манжеты)	О
Шины, стерильное белье	О
Полоски для определения глюкозы	Ж
Корсет для фиксации шейных позвонков (маленький/большой)	Ж

Примечание: О — обязательно; Ж — желательно; Н — необязательно.

Функция каждого члена коллектива должна быть определена заранее, чтобы облегчить и ускорить оказание неотложной помощи, когда ребенок в ней остро нуждается. Организация «запрограммированной команды» в медицинском учреждении

гарантирует, что необходимые инструменты будут поданы сразу по требованию врача, что будет сделана соответствующая подробная медицинская запись всех процедур, а ребенку станет легче, и что вызов «скорой помощи» или транспортной бригады будет удовлетворен вовремя.

Транспортировка больного ребенка. После того как состояние больного ребенка удастся стабилизировать, нужно принять решение о том, как доставить его в больницу, где ему смогут оказать необходимое лечение. Если ребенку необходимо искусственное дыхание либо стимуляция сердечно-сосудистой системы или имеют место психические нарушения, сохраняется нестабильное состояние либо существует опасность, что его состояние может ухудшиться в дороге, не следует перевозить ребенка в частном автомобиле, как бы близко ни была расположена больница. Даже когда вызвана машина «скорой помощи», врач обязан принять первичные реанимационные меры и попытаться стабилизировать состояние ребенка до перевозки.

В крупных городах имеется много государственных и частных служб скорой помощи, и врач, оказывающий первую помощь, должен быть осведомлен об уровне медицинского обслуживания в каждой из них. Все службы существенно различаются по доступности основной реанимации или реанимации, основанной на последних достижениях, по составу реанимационных транспортных бригад, педиатрическому опыту врачей. Если в округе недоступна полная или специализированная помощь или если перевозка наземным транспортом будет слишком долгой, следует рассмотреть возможность воздушной медицинской перевозки. В этом случае в ожидании прибытия воздушной бригады можно сначала во время стабилизации перевезти ребенка в местную больницу наземным транспортом. При перевозке ребенка в больницу по земле или по воздуху копии всех относящихся к делу медицинских записей, результаты рентгенологических исследований или лабораторных данных должны быть отправлены вместе с ним (бокс 116.1). Нужно позвонить врачам принимающей больницы и сообщить им о направлении ребенка в больницу и о введенных ему препаратах. Это не просто вежливость — непосредственный контакт между врачами важен, чтобы информация о лечении больного была передана точно, а принимающая сторона могла подготовиться к приему больного или направить его в другую больницу, если врачи неотложной помо-

щи считают, что там ребенку будет проведено более квалифицированное лечение. Участковый врач по закону отвечает за безопасность ребенка до тех пор, пока он не будет передан врачу стационара.

◆ **Бокс 116.1.** Оформление отправки ребенка в больницу

1. Получить письменное согласие родителей ребенка или опекуна на отправку ребенка в больницу.
2. Позвонить принимающему врачу, документировать его согласие на прием больного в соответствующей форме и медицинской карте пациента, указав фамилию принимающего врача и время приема.
3. Позвонить и сообщить в соответствующее транспортное агентство.
4. Снять копию медицинской карты, включая согласованную форму транспортировки.
5. Снять копию данных всех диагностических тестов и рентгенограммы.
6. Документировать название транспортного агентства и время прибытия транспорта.

Догоспитальное лечение детей. Догоспитальное лечение в пункте неотложной помощи проводит квалифицированный медицинский персонал до того, как ребенок будет доставлен в больницу. Хотя в большинстве округов в США имеется формализованная система НМП, уровень медицинского обслуживания в ней частично зависит от демографического состава местного населения. НМП могут оказывать врачи, работающие на добровольных началах, или платные специалисты. Участковый врач должен быть знаком с местной системой НМП, возможностями транспортных агентств и больницами.

Доступ к службам НМП. В большинстве крупных городов и многих сельских районов США имеется телефонная служба «911», диспетчеры которой связывают звонящего непосредственно с полицией, пожарной охраной и службами НМП. В некоторых округах имеется более развитая служба «911», где диспетчеру автоматически сообщается адрес звонящего, так что требуемая служба отвечает сразу, даже если звонит ребенок, еще не способный назвать свой адрес. Уровень медицинского образования диспетчеров разный в разных округах, судя по их записям о направлении в службы НМП. В некоторых малых округах такой координированной диспетчерской службы нет и вызов НМП осуществляет местный орган правопорядка.

Обращаясь в службу «911», врач должен разъяснить диспетчеру, какая именно неотложная помощь нужна, и описать состояние ребенка. Во многих округах диспетчеры достаточно обучены, задают ряд вопросов для протокола, в результате соединяя врача именно с той службой НМП, которая требуется.

Возможности провайдера. Уровень образования провайдеров в оказании догоспитальной неотложной помощи бывает самым разным: одни могут оказать только первую помощь, другие имеют лицензию на проведение реанимации. Персонал служб НМП, как врачи, так и медицинские работники со средним образованием, все обучены оказанию неотложной помощи детям; однако дети составляют меньшинство (приблизительно 10%) их пациентов.

Первыми, кто отвечает на вызов, могут оказаться полицейские, пожарники или общественные добровольцы, и они должны оказать неотложную медицинскую помощь. Они в течение примерно 40 ч проходят обучение методам первой помощи и СЛР. Их роль — стабилизировать состояние больного в ожидании более квалифицированного персонала. В некоторых небольших округах доступна только догоспитальная медицинская помощь.

В США неотложную помощь оказывают специалисты, работающие на общественных началах, или платные специалисты, которые прошли 100-часовую обучающую программу. У них есть лицензия на проведение реанимации, но после дальнейшего обучения они могут получить право на внутривенное введение катетера и жидкостей, эндотрахеальную интубацию и пользование автоматическим внешним дефибриллятором под руководством врача.

Средний медицинский персонал служб НМП имеет высокую квалификацию после 1000 ч обучения и практики. Они проводят реанимацию во внебольничных условиях, работают в машинах «скорой помощи», оборудованных для интенсивной терапии. Они могут выполнять эндотрахеальную интубацию, устанавливать системы для периферического, центрального и внутрикостного вливания, внутривенно вводить лекарственные препараты, применять распыляющиеся аэрозоли, осуществлять торакотомию с помощью иглы, кардиостимуляцию электрошоком/дефибрилляцию. Средний персонал работает под наблюдением врачей.

Состав бригады медицинского воздушного транспорта может быть самым разным и включать врачей, медицинских сестер, пульмонологов или средний медицинский персонал. Число обученных педиатров в этой бригаде также бывает разным, и следует убедиться, что во время перелета ребенку будет обеспечено соответствующее лечение.

Оказание соответствующей помощи пациенту персоналом НМП зависит от состояния ребенка, имеющихся средств и применяемого местного протокола лечения. Важно понять, что лишь недавно начали обращать серьезное внимание на *детскую* догоспитальную терапию. Обучению кадров и оборудованию для педиатрической неотложной помощи исторически не уделялось должного внимания ни в государственных программах образования, ни в самих службах НМП, предназначенной в первую очередь взрослому населению. Стандартные программы для лечения взрослых могут не подходить для госпитальной терапии детей, находящихся в сходном состоянии. Комитет здоровья матери и ребенка и Департамент здоровья и сферы услуг спонсировали программы развития детской неотложной медицинской службы во всех 50 штатах. Это привело к лучшему пониманию нужд детей с острым заболеванием или получивших травму и к разработке многих программ и товаров для улучшения качества их лечения.

Ответ службы НМП/время прибытия транспорта. В зависимости от демографического состава округа, места происшествия, доступности службы НМП время от вызова до прибытия помощи может составлять от нескольких минут до 1 ч и более. К сожалению, даже в тех округах, где НМП прибывает быстро, многие не хотят к ней обращаться из-за ложного представления, что служба «911» действует только при необходимости полной реанимации. Если ребенок физически нестабилен (расстройство дыхания, цианоз, признаки шокового состояния, изменение психического состояния), или существует угроза ухудшения его состояния по дороге в отделение неотложной помощи, или сомнительна способность родителей выполнить рекомендации врача, следует вызвать машину скорой помощи. Уверенность, что родители быстрее доставят ребенка в больницу в своем автомобиле, таит скрытую опасность.

Выбор больницы, в которую отвезут ребенка, зависит от того, что предпочтут родители и участковый врач, и от режима агентства. В округах, где

имеется организованная система травматологических пунктов или система направления детей, основанная на объективной оценке возможностей окрестных больниц, тяжело больные или получившие травму дети направляются в центр с самым высоким уровнем медицинского обслуживания, находящийся на разумном расстоянии. Для оценки тяжести травмы можно воспользоваться педиатрической травматологической шкалой (ПТШ) или пересмотренной педиатрической травматологической шкалой детских травм (ППТШ) (см. п. 123.7). Дети с баллом меньше 8 по шкале ПТШ или меньше 11 по шкале ППТШ должны проходить лечение в предназначенных травматологических центрах. Если в округе нет больницы, обеспеченной оборудованием и специалистами, требующимися для необходимого стационарного лечения, то ребенка после первичной стабилизации требуется перевезти на межгоспитальном транспорте в региональный центр. Участковый врач, оказавший первую помощь, может участвовать в принятии такого решения и должен критически оценить возможности местных больниц. Если нужно воспользоваться межгоспитальным транспортом, то направление на перевозку ребенка, согласие на нее родителей и согласие врача, который примет больного, должны быть документированы в медицинской карте.

Отделение неотложной помощи. Возможности больничных отделений неотложной помощи разные и зависят от многих факторов, включая доступность оборудования и материалов, квалификацию и опыт персонала, а также наличие специалистов-педиатров. В большинстве случаев детей, требующих неотложной помощи, в окружной больнице осматривают врачи или другие члены коллектива, имеющие разную степень педиатрического образования и опыта. Дети составляют 25–30% всех посетителей отделений неотложной помощи, но лишь части из них такая помощь действительно необходима. Поскольку число критических детских случаев невысоко, возможности врачей и среднего медицинского персонала повысить свои знания и умение в области детской реанимации ограничены. В случае поступления в больницу тяжело больных детей или детей с серьезными травмами можно независимо от возраста ребенка и диагноза проконсультироваться с педиатрами, работающими в округе, относительно оценки состояния ребенка и лечения. Раннее определение нарушений

оксигенации, дыхания, перфузии и функции ЦНС и быстрая коррекция этих нарушений являются основой успешной детской реанимации.

Поскольку не все отделения неотложной помощи имеют равные возможности лечения тяжело больных детей, врач, направляющий ребенка, должен быть хорошо знаком с местными больницами. Наилучшую помощь ребенок, находящийся в критическом состоянии, получит в региональных центрах, особенно если речь идет о неонатальной неотложной помощи, тяжелой травме, ожоге, травме головы или о специфической детской хирургической патологии. Таким образом, хотя первичную стабилизацию состояния этих детей можно провести в местной больнице, для дальнейшего длительного лечения их следует направлять в главные центры, обеспеченные всем необходимым для соответствующего лечения.

Для оказания ребенку экстренной помощи местное отделение должно удовлетворять минимальным стандартным требованиям. Руководства для лечения детей в отделениях НМП опубликованы и одобрены ААП и Американским колледжем врачей неотложной помощи (АКВНП). Эти руководства дают современную информацию о тактике, методах, протоколах ведения пациентов, гарантии качества методов, оборудовании и материалах, необходимых для успешного лечения детей. Специальные рекомендации по оборудованию, материалам и медикаментам для отделений неотложной помощи представлены на веб-сайтах ААП и АКВНП. Образец тактики поведения и протоколов:

- Направление и первичный прием.
- Безопасность ребенка.
- Подозрение, что ребенка обижают или не ухаживают за ним.
- Жестокое обращение семьи с ребенком.
- Согласие на лечение.
- Эмансипированное меньшинство.
- Седативные средства и аналгезия.
- Транспортировка в учреждения с более высоким уровнем детской терапии.
- Консультации с педиатрами по телефону.
- Безуспешная реанимация.
- Смерть ребенка.
- Внезапная смерть новорожденного и явно угрожающее жизни состояние.
- Ежедневная проверка рабочего состояния оборудования и материалов для детской терапии.
- Прививки.

- Присутствие родителей во время процедур.
- Наземные и воздушные перевозки.

Помимо квалификации персонала, отделения НМП должны удовлетворять требованиям и ожиданиям детей и их семей. На первом месте стоит безопасность детей. Провода и острые предметы в кабинетах врачей должны быть недосягаемыми для детей; мусорные контейнеры должны быть закрытыми, высокими и устойчивыми, розетки закрытыми. По мере возможности дети должны быть отделены от пугающих видов и звуков, которые часты в отделениях НМП. Достичь этого можно, например, соблюдая следующие условия:

- 1) отдельный вход в отделение скорой помощи;
- 2) закрытые, уединенные реанимационные помещения;
- 3) тихие комнаты для расстроенных членов семьи;
- 4) звуконепроницаемые процедурные кабинеты.

Различные развлечения для детей и членов семьи, ожидающих приема, такие как телевизор с магнитофоном, игровой стол, интерактивные игрушки, поделки, являются важным компонентом лечения детей. Все это не только действует успокаивающе на детей и родителей, но и помогает специалисту оценить состояние ребенка. Результаты обследования спокойного ребенка намного надежнее, чем напуганного и плачущего.

Важнейшее значение для вывода ребенка из критического состояния имеет поддержка семьи. Опрос родителей показал, что большинство из них хотят быть рядом с ребенком во время инвазивных процедур и даже во время реанимации. Это снижает беспокойство родителей и ребенка и не мешает проведению процедур.

Общество

Школы. Поскольку дети много времени проводят в школе, она должна быть готова оказать неотложную помощь как практически здоровым, так и имеющим специфические заболевания детям. С 1990 г. после выхода акта об образовании детей-инвалидов обычные школы стали посещать гораздо больше хронически больных и физически зависимых детей, в связи с чем возросла необходимость подготовки школ к возможным острым медицинским проблемам. ААП выпустила руководство по оказанию неотложной медицинской помощи в школах, в которое включены предлагаемые процедуры, вопросы, касающиеся состава и обучения штата, а также уведомления родителей.

Неотложная помощь в школах охватывает много проблем. Это острые эмоциональные/поведенческие случаи (самоубийство), обострение хронической болезни (астма), травмы, проявления детской жестокости. Школьные медицинские сестры могут быть не готовы к оказанию такой помощи, и им следует пройти факультативное обучение.

Ключевыми факторами в готовности школ оказать необходимую помощь являются понимание задач и тактики неотложной помощи, наличие набора основных инструментов и материалов, обучение всего школьного персонала проведению СЛР и оказанию первой помощи, знакомство и сотрудничество с местными службами неотложной помощи и их провайдерами, контакт с родителями и опекунами относительно медицинских проблем их детей и включение в школьную образовательную программу способов предотвращения травм и оказания первой помощи.

Аварийная готовность. Стихийные или подстроенные человеком бедствия представляют собой несчастья, от которых, хотя и редко, страдают дети и их семьи. Во всех планах районных мероприятий должна быть предусмотрена медицинская и эмоциональная помощь детям на случай бедствия. Педиатры могут участвовать во всех сферах деятельности служб НМП во время бедствия, включая планирование, неотложную помощь и последующую деятельность. Ключевыми элементами всеобъемлющего плана мероприятий на случай бедствия являются руководства по приведению плана в действие, использованию пространства и приобретению дополнительных материалов, по безопасности, распределению обязанностей и уведомлению основного персонала, транспортировке не пострадавших больных и заботе о них, заботе о покойных, а также меры по разбору критических стрессовых инцидентов и планы тренировочных учений на случай бедствия. Меры в случае угрозы биологического терроризма обсуждаются в т. 1, гл. 69.

Юридические аспекты служб НМП. Врачи, оказывающие детям неотложную помощь, должны знать ее юридические аспекты. Имеется множество федеральных и местных законов и законов штатов, с которыми врач должен ознакомиться, включая издания, соответствующие требованиям акта о неотложном медицинском лечении и трудовой деятельности, законы доброго самаритянина и законы о защите детей.

Во всех учреждениях, где лечат людей, должна быть разработана и отпечатана стратегия лечения несовершеннолетних, согласованная с местными законами и законами штатов. До начала лечения нужно получить согласие родителей; тем не менее врачи могут начать лечение в случае, если его задержка угрожает здоровью ребенка. Определение случаев неотложной помощи, подходящих к этой категории, варьирует в различных юридических инстанциях и включает не только ситуации, угрожающие жизни или потери конечности. Если родителей или опекунов нет поблизости, надо всячески попытаться их найти, чтобы получить их согласие, и попытка их поиска должна быть зафиксирована в медицинской карте ребенка.

Во всех 50 штатах врачи по закону обязаны сообщать о подозрении на жестокое обращение с ребенком в местную службу защиты детей. Наказание за недонесение различно в разных штатах и может рассматриваться как правонарушение и сопровождаться значительным штрафом. Если заявление было сделано честно, многие штаты обеспечивают гражданскую и уголовную неприкосновенность заявителя. Что именно считать грубым обращением и пренебрежением родительскими обязанностями, в разных штатах определяется по-разному, так же как и форма заявления.

Акт о неотложном медицинском лечении и трудовой деятельности был утвержден Конгрессом США в 1986 г., его целью было обратить внимание на то, что больницы неотложной помощи не принимают или не транспортируют должным образом больных без страхового полиса («бросовые пациенты»). Этот закон относится ко всем учреждениям неотложной медицинской помощи и к работающим в них врачам. Он включает три требования.

1. Провести соответствующее обследование пациента, поступившего в состоянии, требующем срочной медицинской помощи.
2. Стабилизировать состояние больного, требующего неотложной медицинской помощи. Если персонал больницы не может это сделать, больного следует доставить в другую больницу, где его способны стабилизировать.
3. Больница имеет право транспортировать нестабилизированного больного только при определенных обстоятельствах. Несоблюдение требований акта о неотложном медицинском лечении и трудовой деятельности может привести к взысканию, налагаемому федеральными органами.

Законы доброго самаритянина различаются в разных штатах, их целью является защита личности, оказывающей неотложную помощь, и применяются они только в том случае, если врач, оказавший эту помощь, не обязан был делать это по долгу. В целом они не защищают халатность, какой бы она ни была. В некоторых штатах законы защищают только тех врачей, которые получили лицензию в том штате, где была оказана неотложная помощь. Законы доброго самаритянина не применимы к добровольной медицинской помощи, оказанной в самолете. Важно упомянуть, что медицинское оснащение, имеющееся на борту самолета, в настоящее время не обязано включать педиатрическое оборудование.

Психологические аспекты службы НМП. Непредвиденность состояния, когда требуется неотложная помощь, несомненно, является стрессом для детей, родителей и провайдеров служб НМП, и работники службы отвечают за эмоциональное и психическое здоровье всех вовлеченных лиц. Родителям следует предоставить возможность быть вместе с детьми во время всех процедур, даже при реанимации, и принимать участие в принятии решений. Для членов семьи очень важны внимание работников службы и полная информация, даже если новости плохие. Словесную информацию по возможности следует дополнять письменным планом и инструкцией.

Персонал должен быть обучен проявлять необходимую выдержку и уметь успокаивать родителей и детей разного возраста и развития. В программу образования входит умение отвлекать и объяснять смысл процедур и методов на языке, доступном родителям и детям, что необходимо для их поддержки.

В отделениях НМП может потребоваться проверка психического состояния. Накапливающиеся данные о высокой частоте посттравматических стрессовых нарушений, отрицательно влияющих на выздоровление после тяжелого заболевания или травмы, указывают на необходимость продолжительного наблюдения за ребенком и его семьей. Внимание к грубому взаимоотношению между подростками, особенно приводящему к травматизму, так же важно, как и лечение самих травм. Короткие целенаправленные беседы в отделении НМП могут оказать существенное влияние на проблемы, связанные с пьянством и риском последующего травматизма.

ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine. *Childhood Emergencies in the Office, Hospital, and Community: Organizing Systems of Care* / J. S. Seidel, J. F. Knapp (eds.). — Elk Grove Village, IL: AAP, 2000.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, and American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee Care of Children in the Emergency Department. *Guidelines for preparedness*. *Pediatrics* 2001; 107: 777–81.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine. *The pediatrician's role in disaster preparedness*. *Pediatrics* 1997; 99: 130–3.
- American Academy of Pediatrics, Committee on School Health. *Guidelines for emergency medical care in school*. *Pediatrics* 2001; 107: 435–6.
- American Academy of Pediatrics Task Force on Interhospital Transport: *Guidelines for Air and Ground Transport of Neonatal and Pediatric Patients*. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1999.
- American College of Surgeons, Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support*. — Chicago: American College of Surgeons, 1997.
- American Heart Association Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees. *Guidelines 2000: Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care VI: Pediatric advanced life support*. *Circulation* 2000; 102: 1–291–1–342.
- Bole E. T., Moore G. P., Brummett C. et al. Do parents want to be present during invasive procedures performed on their children in the emergency department? A survey of 400 parents. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 70–4.
- Chameides L., Hazinski H. (eds.) *Pediatric Advanced Life Support*. — Dallas: American Heart Association, 1997.
- Henretig F., Cieslak T. J. Bioterrorism and pediatric emergency medicine. *Clin Pediatr Emerg Med* 2001; 2: 211–22.
- Horowitz L., Kassam-Adams N., Bergstein J. Mental health aspects of emergency medical services for children: Summary of a consensus conference. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 1187–96.
- Institute of Medicine Committee on Pediatric Emergency Medical Services. *Emergency Medical Services for Children* / J. S. Durch, K. N. Lohr (eds.). — Washington, DC: National Academy Press, 1993.
- Jurkovich G. J., Pierce B., Pananen L. et al. Giving bad news: The family perspective. *J Trauma* 2000; 48: 865–73.
- Monti P. M., Colby S. M., Barnett N. P. et al. Brief intervention for harm reduction with alcohol-positive older adolescents in a hospital emergency department. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 989–94.
- Seidel J., Tittle S., Hodge D. et al. Guidelines for pediatric equipment and supplies for emergency departments. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 54–7.

Адреса в Интернете

American Academy of Pediatrics; Section of Emergency Medicine (www.aap.org/sections/semmed.htm)

American Association of Poison Control Centers (www.aapcc.org)

American College of Emergency Physicians (www.acep.org)

American Heart Association (www.amhrt.org)

Emergency Medical Services for Children (www.ems-c.org)

Глава 117**Детская интенсивная терапия: обзор**

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Педиатры должны знать, в чем заключается интенсивная терапия, как оценить состояние ребенка и стабилизировать его, если оно угрожает жизни или если ребенок недавно перенес такое состояние. Это знание облегчает ведение критически больного ребенка и его транспортировку в соответствующее медицинское учреждение для лечения. Детская интенсивная терапия требует от персонала отделений неотложной помощи, хирургических отделений и отделений неонатальной и взрослой интенсивной терапии концентрации знаний, методов и подходов лечения мультисистемных органических нарушений. До создания методов специализированной терапии находящихся в критическом состоянии или получивших травму детей их лечили в отделениях либо взрослой, либо неонатальной интенсивной терапии. В результате эти дети оказывались среди престарелых больных или младенцев, которые требуют совершенно иного медицинского и психологического подхода.

Основной контингент отделений детской интенсивной терапии (ОДИТ) составляют дети с острыми неврологическими расстройствами, нарушением дыхания или сердечно-сосудистой системы, а также с угрожающей жизни травмой. В отличие от детей, находящихся на общем терапевтическом лечении, у этих детей болезнь распространяется более чем на один орган, часто они страдают нарушением или дисфункцией многих систем. Успешно работающие ОДИТ для лечения таких детей применяют знания и методы многих медицинских дисциплин.

Персонал ОДИТ умеет обращаться с психологически неустойчивыми пациентами, родителям или другими членами семьи; в лечении больных принимают участие команды, состоящие из разных специалистов (детские кардиологи, хирурги, пульмонологи, неврологи). Между членами команды необходим контакт в виде периодических конференций, в которых принимают участие лечащие врачи, родители и различные детские специалисты, наблюдающие этих сложно и тяжело больных пациентов. Обычно такую команду возглавляет врач-педиатр широкого профиля, имеющий специализацию по детской интенсивной терапии. Больные различаются по возрасту и характеру заболевания. Наиболее активно работающие ОДИТ принимают в год более 350 пациентов, терапевтических, хирургических и смешанных, количество и распределение которых зависит от программ.

В ОДИТ поступают дети, которым требуется контроль жизненных функций и функций различных органов очень высокого уровня, который не доступен другим отделениям больницы (см. гл. 120). Эти больные могут нуждаться в ИВЛ, инвазивном внутрисосудистом мониторинге, постоянном внимании медицинских сестер и врачей (табл. 117.1). Дети могут поступать прямо из кабинета врача, клиник, отделений неотложной помощи, из операционной. Большинство ОДИТ имеют свой оборудованный транспорт, что облегчает перевозку детей в критическом состоянии (см. гл. 118). Это позволяет оценить и стабилизировать состояние больных в процессе транспортировки в ОДИТ. Расширение служб интенсивной терапии в районном и региональном масштабе необходимо с целью обеспечить лечение детей при угрожающих жизни заболеваниях или травмах.

Организация отделений интенсивной терапии. ОДИТ — это специально организованное, хорошо оборудованное отделение, в котором работают пульмонологи, фармацевты, врачи и средний медицинский персонал, специально обученные интенсивной терапии детей (см. Калифорнийские стандарты детских служб для отделений детской интенсивной терапии). Административная структура ОДИТ обеспечивает широкопрофильный подход к лечению детей в критическом состоянии. Она разрабатывает руководства для обучения персонала, оценивает оборудование, следит за использованием дорогостоящих материалов, дает объективную оценку эффективности новых методов терапии.

Таблица 117.1

Критерии для приема и выписки в ОДИТ и отделения детской промежуточной интенсивной терапии (ОДПИТ)

	Критерий приема	Критерий выписки
ОДИТ	Больные, нуждающиеся в <i>инвазивном мониторинге</i> , артериальных и центральных венозных катетерах, системах для легочного артериального вливания	Больной может быть выписан из ОДИТ, если процесс сам пошел на убыль и требуется менее интенсивного лечения
	Больные со следующими признаками: <i>нарушение или остановка дыхания</i> <i>нарушение сердечно-сосудистой деятельности</i> : шок, гипотензия, гипертонический криз <i>острое неврологическое расстройство</i> : кома, эпилептический приступ, высокое внутричерепное давление <i>острая почечная недостаточность</i> , требующая диализа или постоянной венозно-венозной гемофильтрации <i>Кровотечение</i> , требующее массивной гемотрансфузии	Больному больше не требуется инвазивный мониторинг Больной способен совладать со своим дыханием (кашель или рвотный рефлекс) Больной гемодинамически стабилен
ОДПИТ	У больного нет острой респираторной недостаточности, но может быть необходим длительный неинвазивный мониторинг жизненно важных показателей — АД, артериального насыщения кислородом, чрескожного введения кислорода, чрескожного введения углекислого газа. Больной, требующий постоянной вспомогательной ИВЛ путем трахеостомии или неинвазивной вентиляции. Больной на ранней стадии сердечно-сосудистой недостаточности, требующий мониторинга жизненно важных показателей (неинвазивный мониторинг). Больные с острым неврологическим расстройством, но способные самостоятельно дышать. Больные с мультисистемной органной дисфункцией, не нуждающиеся в интенсивной терапии, но их лечение в другом месте недоступно (например, жертвы травм, диабетический кетоацидоз)	Больной может быть выписан из ОДПИТ, если решено, что ему оказано всестороннее лечение

Руководитель отделения, имеющий лицензию специалиста в области детской интенсивной терапии, работает в тесном сотрудничестве со старшими сестрами и врачами, способствуя внедрению методов интенсивной терапии и работе других узких специалистов, практикующих в отделении. Помощь анестезиологов полезна для внедрения седативных и обезболивающих методов и разработки протоколов, облегчающих транспортировку больных детей из хирургических отделений в ОДИТ. Хирург, занимающийся травмами, помогает в составлении соответствующих протоколов медицинского ухода за больными после перенесенной травмы. В любой момент должны быть доступны рентгеновский кабинет и лабораторные службы. В идеале в штате ОДИТ должен состоять фармацевт. Полезно создание комитета интенсивной терапии, который разрабатывает тактику и стратегию работы ОДИТ, критерии приема и выписки больных, определяет роль различных специалистов и критерии качества их работы, а также роль домашних врачей в уходе за детьми в критическом состоянии, регулирует вопросы транспорта с другими больницами, чтобы не

было перегрузки больных в часы пик, и *гарантирует качество работы*. Показатели качества могут включать смертность, длительность критических состояний, побочные неврологические эффекты, уровень повторных интубаций после неудачной экстубации, травмы после интубации или других инвазивных процедур, непредвиденный прием больных из других отделений больницы. Поскольку с больными, находящимися в критическом состоянии, связаны многие этические проблемы, целесообразно создать при больнице комитет по этике.

ЛИТЕРАТУРА

- Frankel L. R., DiCarlo J. V. Pediatric intensive care. In: Pediatrics / D. Bernstein, S. P. Shelov (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 591–609.
- Rabin D. S., Wells L. A. Admission and discharge criteria and procedures. In: Essentials of Pediatric Intensive Care, 2nd ed. / D. L. Levin, F. C. Morriss (eds.). — New York, 1997. — P. 1127–42.
- Standards for Pediatric Intensive Care Units; California Children Services. Manual of Procedures. Department

of Health Services, State of California, Chapter 3.32, revised 2000.

Standards for Pediatric Intensive Care Units; California Children Services. Manual of Procedures, Department of Health Services, State of California, Chapter 3.32; April 30, 1992.

Глава 118

Межбольничная транспортировка детей и младенцев в критическом состоянии

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Больных перевозят из районных больниц в региональные ОДИТ согласно специальной транспортной программе (межбольничные перевозки). В местные отделения НМП детей обычно доставляет провайдер НМП или родители, и здесь оценивают его состояние — серьезность травмы, тяжесть заболевания, физиологическую нестабильность (см. гл. 116). Если в местной больнице не могут провести надлежащее интенсивное лечение, ребенка следует перевезти в ОДИТ. В ожидании педиатрической транспортной бригады желательно, если возможно, стабилизировать состояние ребенка. Региональные педиатрические центры несут ответственность не только за быстрый и, по возможности, безопасный транспорт больного, но и обеспечивают районы образовательными программами, обучающими местных провайдеров тому, как стабилизировать больного до прибытия транспортной бригады.

ААП, Ассоциация воздушных медицинских служб и Администрация федеральной авиации разработали рекомендации для программ перевозки детей. Члены транспортной бригады, обладающие знанием и навыками, необходимыми для ухода за больными детьми, работают под наблюдением лечащего врача, который знаком с детской неотложной и детской интенсивной терапией. Во главе транспортной бригады стоит руководитель, который взаимодействует с лечащим врачом, является экспертом в области интубации и ИВЛ, знаком с сосудистой хирургией, знает детскую дозировку

лекарств и основы патофизиологии детских заболеваний. Транспортную программу должен возглавлять директор с медицинским образованием, который составляет общую программу работы транспорта и программу гарантии качества, согласно которой проводится ревизия транспортных средств, их использования и оборудования.

Диспетчерский центр/транспортный центр. Региональные ОДИТ проводят консультации по телефону и рассылают команды специализированных медицинских провайдеров, которые помогают стабилизировать больных перед их отправкой в безопасном транспорте в ОДИТ. Региональные центры разрабатывают различные протоколы, согласно которым либо посылается транспорт, либо дается консультация. Одни считают нужным прямо направлять больного в ОДИТ, другие сначала направляют больного в отделение НМП, третьи предпочитают использовать диспетчерский центр или транспортный центр, которые сортируют телефонные звонки, облегчая координирование транспортных средств. Если принято решение, что ребенка надо перевезти в региональный центр, лечащий врач должен проконсультироваться относительно дальнейших мер по лечению ребенка и подобрать наилучший состав транспортной бригады и вид транспорта.

Лечащий врач. У лечащего врача могут быть разные задачи, но на первом месте стоят запрос транспорта и консультации, так как он должен получить необходимую клиническую информацию, принять соответствующие терапевтические меры и избежать сильной задержки при транспортировке больного, находящегося в критическом состоянии. Больница, принимающая больного, проводит первичную реанимацию. Нередко забота лечащего врача о больном ребенке продолжается, пока тот находится в местной больнице. При необходимости врач может дополнительно консультироваться с другими узкими специалистами по терапевтическим и хирургическим вопросам. Лечащий врач знает, что нужно для стабилизации критически больного ребенка, какой транспорт требуется, хорошо знаком с местным окружением и имеет навыки межличностных отношений, так что может поддерживать коллегиальность в трудные для больницы моменты лечения. Лечащий врач принимает на себя ответственность и за ребенка, которого еще не видел.

Состав бригады. Состав бригады зависит от многих факторов, включая тяжесть заболевания,

расстояние до больницы, требование больницы на участии определенных членов (например, терапевта), способность отдельных членов бригады работать вместе в незнакомой обстановке. Тяжесть заболевания оценивается лечащим врачом по информации, полученной из больницы. Часто транспортную бригаду возглавляет не врач, но руководитель бригады консультируется с лечащим врачом по телефону. В помощь руководителю в бригаду входит медицинская сестра, владеющая методами интенсивной терапии, которая помогает ухаживать за больным, вести мониторинг и вводить лекарства. Если ребенку нужна ИВЛ, в бригаду включается пульмонолог.

Имеются различные системы подбора медицинского персонала для транспортной бригады. Создается впечатление, что опыт и искусство членов бригады в выхаживании тяжело больного пациента важнее их образовательного уровня. Эти специалисты приобрели свой опыт во время инструктажей и практики по ИВЛ, венопункции и венесекции и при обзоре медицинских случаев. Если бригаду возглавляет врач, то он обладает необходимыми знаниями и сам может принимать решения, но если лидер не врач, то его контакт с лечащим врачом по телефону помогает разрешить многие ситуации. Подготовка высококвалифицированных средних медицинских работников позволила транспортным программам использовать их в качестве руководителей транспортных бригад. Обязательным условием являются владение интубационными методами, умение делать венопункцию и венесекцию, понимание патофизиологической основы детского заболевания, знание транспортных условий.

Выбор транспорта. Вид транспорта определяет лечащий врач при согласовании с больницей, куда направляется ребенок, руководствуясь такими факторами, как тяжесть заболевания или травмы, расстояние до больницы, время в пути, погодные условия, доступность транспорта. *Наземный транспорт* используется чаще всего, когда расстояние меньше 100 миль. При оценке времени для поездки следует учитывать интенсивность движения на дороге. Главным преимуществом наземного транспорта являются возможность остановки в пути, если пациенту стало хуже и необходимо предпринять соответствующие меры, и возможность набрать бо, льшую бригаду и взять больше оборудования. Детей и новорожденных, живущих более чем в 100–150 милях от регионального ОДИТ, обычно

перевозят *самолетом*, особенно если из-за погоды и высоты нельзя воспользоваться вертолетом. Однако при этом ребенка приходится несколько раз пересаживать из одного вида транспорта в другой (машина «скорой помощи», самолет, снова машина «скорой помощи»). Кроме того, полет на большой высоте (обычно более 5000 футов) может отрицательно сказаться на парциальном давлении и объеме газов в различных полостях и замкнутых пространствах организма. Поэтому больным с расстройством дыхания, пневмотораксом или непроходимостью кишечника во избежание ухудшения их состояния необходим особый уход. *Вертолет* может прибыть быстрее, но он дорого стоит; наибольшую опасность при полете на вертолете представляют плохая погода и посадка при плохой видимости или в неопределенном месте. Вертолет обычно используют для перелета в радиусе 100–200 миль, его преимущество — он прибывает прямо на место аварии (например, чтобы подобрать жертву).

Все транспортные средства должны быть снабжены радио- или телефонной связью для контакта с лечащим врачом и базовой станцией. Они должны быть способны взять на борт кислород, источник электрической энергии, компрессор и иметь достаточно свободного места, чтобы разместить нужное оборудование и материалы, включая баллоны с кислородом, упаковки лекарств, оборудование для ИВЛ, инфузионные насосы и растворы, носилки или инкубаторы для новорожденных «изолеетт» и мониторы. Дополнительное пространство может понадобиться для оборудования таких современных методов, как экстракорпоральная мембранная оксигенация или ингаляционных оксида азота или гелия.

Связь. Это одна из важнейших составляющих региональной транспортной системы. Местным врачам нечасто приходится иметь дело с находящимися в критическом состоянии или получившими тяжелую травму новорожденными и детьми. Поэтому они должны знать, к кому, куда и когда обращаться за помощью для оценки состояния ребенка, его стабилизации и перевозки. При телефонном контакте на любом уровне нужно убедиться, что врач говорит с врачом, а медсестра с медсестрой. Состояние ребенка может быстро меняться, поэтому возможность получить информацию и дать совет должна сохраняться. При переговорах через диспетчерский центр больнице или врачу, к кото-

рым обратились за помощью, для связи с лечащим врачом достаточно иметь один телефонный номер, чтобы узнать об острых изменениях, требующих принятия немедленных мер.

Лечащий врач должен решить, требуются ли дополнительные анализы, проводимые в больнице, в которую он обратился (например, рентгенография), или нужно принять какие-то терапевтические меры (например, элективная интубация при прогрессирующем респираторном расстройстве или инотропная поддержка при сердечно-сосудистой недостаточности).

По прибытии в больницу руководитель транспортной бригады должен снова оценить состояние больного, просмотреть результаты анализов и лечения и обсудить ситуацию с родителями и больничными врачами. Если состояние больного резко изменилось, руководитель бригады должен связаться с лечащим врачом и посоветоваться с ним. Больнице следует передать копии всех медицинских записей, включая рентгенограммы и результаты других сканирующих методов. Прежде чем расстаться с ребенком, руководитель бригады должен еще раз проконсультироваться с лечащим врачом и ОДИТ, чтобы закончить все приготовления для принятия ребенка.

Если ребенку требуется лечение на более высоком уровне, чем может обеспечить больница, в которую его доставили, больничные врач должен составить документацию о необходимости перевода ребенка. Она должна включать заявление о том, что риск, преимущества и альтернативы лечения находящегося в критическом состоянии ребенка были обсуждены с родителями и получено их согласие на перевод ребенка в другую больницу для интенсивной терапии. С началом передачи информации разделяется судебно-медицинская ответственность, поэтому важно документировать, что было рекомендовано больнице для лучшей стабилизации пациента.

Перед местной больницей встает дилемма, перевести ли ребенка в критическом состоянии с бригадой, которая не имеет для этого опыта или оборудования, или выбрать другую систему, которая также не подготовлена к уникальным потребностям больного ребенка. Существует заблуждение, что чем быстрее больного транспортируют, тем лучше для его здоровья. Если не требуется срочного хирургического вмешательства, то лучше больного подержать в местной больнице, пока не придет

обученная педиатрическая бригада. Региональные детские центры не только несут ответственность за как можно более быструю и безопасную перевозку больного ребенка, но и обучают персонал местной больницы тому, как стабилизировать состояние больного до прибытия транспортной бригады.

Важно также, чтобы и местная больница и региональное ОДИТ реально представляли возможности транспортной бригады. Если принято решение, что во время транспортировки больного нужен специалист, имеющий большой опыт в области детской интенсивной терапии, то в обязанности ОДИТ входит поставить такого специалиста во главе бригады. Местная больница не должна в ожидании бригады откладывать экстренные меры для спасения жизни ребенка (например, интубация трахеи, начало ИВЛ или введение медикаментозных средств).

Федеральный закон запрещает больницам отказываться, ограничивать или прекращать лечение по финансовым причинам. Такой запрет вынесен на основании акта о согласовании консолидированного общего бюджета, принятого в 1986 г. и пересмотренного в 1990 г. Согласно этому акту, больница обязана обследовать всех поступивших больных, требующих неотложной помощи, и стабилизировать их состояние до перевозки в другое медицинское учреждение. Кроме того, больница отвечает за медицинские возможности учреждения, в которое она переправляет больного. Для облегчения транспортировки тяжело больных детей некоторые ОДИТ заключают транспортные соглашения с местными больницами. Таким образом, у больницы имеется разработанный план, куда и как переправлять больного, что гарантирует надежную и максимально безопасную перевозку младенцев и детей с угрожающими жизни заболеваниями.

По мере развития телесвязи станет возможным видеонаблюдение больного. Распространение телемедицины позволит лечащему врачу проводить оценку и стабилизацию состояния критически больного ребенка вместе с больничными врачами. Это улучшит результаты, поскольку необходимая экспертиза будет проводиться у постели больного.

ЛИТЕРАТУРА

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Consensus

report for regionalization of services for critically ill or injured children. *Pediatrics* 2000; 105: 152–5.

Linden V., Palmer K., Reinhard J. et al. Inter-hospital transportation of patient with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation — national and international experience. *Intensive Care Med* 2001; 10: 1643–4.

Nieman C. T., Merlino J. I., Kovach B. et al. Intubated pediatric patients requiring transport: A review of patients, indications, and standards. *Air Med J* 2001; 21(1): 22–5.

Woodward G. A., Insoft R. M., Pearson-Shaver A. L. et al. The state of pediatric Interfacility transport: Consensus of the second national pediatric and neonatal interfacility transport medicine leadership conference. *Pediatr Etnerg Care* 2002; 18: 38–43.

Глава 119

Эффективная связь с семьей в отделении детской неотложной помощи

Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers), Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Больной ребенок в незнакомой обстановке. Трудно вообразить более печальную, пугающую и нервную ситуацию для семьи, чем необходимость поместить тяжело больного ребенка в ОДИТ. (Понятие *семья* здесь включает родителей, бабушек, дедушек, братьев и сестер, друзей и других людей, которые играют роль в жизни ребенка.) Юные пациенты и их семья могут столкнуться с потенциально угрожающей жизни болезнью или операцией, которые могут привести к длительной инвалидности или смерти. Семья может чувствовать себя беспомощной, будучи не в состоянии защитить своего ребенка, удовлетворить его нужды или принять окончательное решение относительно курса лечения. Ребенок, помещенный в больницу или ограниченный в движении во избежание ухудшения травм, становится возбужденным и тянется к родителям за облегчением и утешением. Такое поведение ребенка, ограничение посещений и вид медицинского оборудования усиливают у родителей чувство потерянности и неспособности

помочь. Незнакомые врачи и остальной персонал могут еще больше возбудить беспокойство и недоверие родителей.

Посещения и присутствие в палате ОДИТ. Хотя пациенты ОДИТ не совсем в порядке и могут быть не в состоянии нормально взаимодействовать с окружающими, лечение пойдет лучше, если члены семьи будут проводить максимальное количество времени с ребенком и активно участвовать в его лечении (*лечение, в центре которого стоит семья*). Традиционно считается разумным, чтобы за 1 раз ребенка посещали не более 2 человек, поскольку палаты в ОДИТ перегружены оборудованием, а ребенку лучше общаться с одним или двумя визитерами, а не с толпой людей, к тому же большие группы могут беспокоить других пациентов. Братья, сестры и друзья могут посещать больного, но следует убедиться, что у них нет инфекционного заболевания и они психологически готовы к посещению тяжело больного пациента. Юных визитеров может сильно напугать как вид больного, так и медицинское оборудование. Правила посещений должны быть составлены особо для каждого отдельного случая, при этом должны соблюдаться принципы уважения к больному и конфиденциальности. Визитеров могут попросить покинуть комнату во время обходов, смены белья, проведения инвазивных процедур как их больному, так и его соседям по палате. Практика удаления членов семьи во время инвазивных процедур и даже реанимации сейчас пересмотрена. Если родственники способны присутствовать при таких процедурах, это может помочь им понять и подготовиться к исходу реанимации, даже если она не увенчается успехом. Во время определенных процедур присутствие родственников даже желательно для ободрения находящегося в сознании ребенка.

Члены семьи могут выразить желание ознакомиться с медицинской картой ребенка. Это можно сделать в удобное время в присутствии лечащего врача, который ответит на вопросы и разъяснит незнакомые медицинские термины, что придает уверенности семье. Медицинский персонал, отвечающий за здоровье ребенка, должен иметь твердую позицию относительно присутствия родственников при процедурах и просмотра медицинской карты.

Медицинский персонал и его роль. Крупные медицинские центры, особенно те, в которых идет обучение, содержат большой штат врачей, сту-

дентов, медицинских сестер, социальных работников, священников и других лиц, принимающих участие в лечении пациентов в ОДИТ. За связь с родственниками основную ответственность несет один врач (обычно старший лечащий врач). Если на это место временно назначен его коллега или практикант, то лечащий врач должен успокоить родственников, что он полностью информирован о состоянии больного, а заменивший его коллега действует при его полной поддержке. Это лицо должно общаться с членами семьи ежедневно, хотя бы однократно, и обладать достаточным опытом, чтобы уметь представить всю информацию в соответствующем виде и не делать поспешных, недостаточно обоснованных заключений. Больше всего родственников пугают и раздражают существенно различающиеся сведения о состоянии их ребенка от врачей, медицинских сестер и других лиц, принимающих участие в лечении. Также чрезвычайно полезно на ранней стадии лечения ребенка в ОДИТ объяснить родителям функцию отдельных специалистов. Содержащие эту информацию буклеты имеют смысл, но они не могут полностью заменить непосредственную беседу с членами семьи. Последних следует успокоить, что все специалисты, участвующие в лечении их ребенка, имеют необходимую подготовку и в определенных ситуациях могут действовать самостоятельно, но всегда находятся под наблюдением лечащего врача. Консультанты-специалисты должны быть дипломатичны при обследовании больного. Если у консультанта имеется важная информация для родственников, то ее лучше попридержать до того момента, когда лечащий врач сможет принять участие в обсуждении и проследить за тем, чтобы наблюдения консультанта были изложены в соответствующей форме.

Роль врача. Ради благополучия пациентов и сохранения конфиденциальности, ради уважения достоинства детей и их родственников и во избежание нанесения вреда больным врачу приходится исполнять несколько ролей. Он сообщает родным ребенка всю информацию, помогая им принять трудные решения относительно продолжения лечения, его бесполезности и прекращения или о необходимости удаления органа. Не все семьи готовы подчиниться тягостным для них решениям лечащих врачей. Большинство врачей не просто предоставляют родственникам информацию и затем просят их принять самостоятельное решение,

но сопровождают свои сведения предположением, основанным на их опыте и понимании патофизиологии болезни ребенка. Врачи могут выступать в роли серьезного партнера, поддерживающего семью в принятии тяжелого решения. Реакция семьи зависит от того, в каком виде им преподносится медицинская информация. Врач может описать одну или две возможные ситуации дальнейшего развития болезни и попытаться достигнуть соглашения относительно того, какое лечение следует предпринять, а какое нет. Лучше всего спросить родителей и ребенка, если это возможно, что они предпочитают, и если это в интересах больного, к их пожеланиям следует относиться с уважением. Каждый способ передачи информации семьям имеет определенные преимущества, часто используется сочетание разных способов (см. также гл. 2).

Информированное согласие. Цель информированного согласия состоит в том, чтобы больные, их родители или другие лица, представляющие интересы ребенка, полностью понимали сделанной ими выбор, а также преимущества и риск каждого возможного пути (см. гл. 2). Перечень процедур, требующихся для получения полного согласия, ежегодно растет, и при неполучении соответствующего согласия врачи ответственны перед судом. Хотя информированное согласие необходимо только в случаях определенных процедур и методов лечения, этим принципом следует руководствоваться при всяком взаимодействии врача, больного и членов его семьи. Следует прилагать все усилия, чтобы обеспечить необходимое взаимодействие независимо от языкового барьера и различия в образовательном или культурном уровне (см. т. 1, гл. 3).

Установление поддерживающих условий и взаимопонимания. Многие дети находятся в ОДИТ в течение многих дней, недель и даже до бесконечности, пока их пребывание не прервется смертью. Многие из них, страдающие очень тяжелыми заболеваниями или травмами, нуждаются в ИВЛ, помощи при кормлении, постоянной лекарственной терапии или их состояние поддерживается только с помощью медицинской аппаратуры. Имеются подробные руководства для проведения паллиативной терапии, направленной на максимально возможное снижение страданий (например, болевой контроль), поддержание общения, если это возможно, на избавление больного от

страха, что его покинут или отвергнут, и на защиту его достоинства, а также на понимание трудностей, с которыми столкнулись члены семьи, оказавшиеся перед реальностью жизни и смерти тяжело больного ребенка (см. гл. 25). Ежегодно в США и Канаде умирает от самых разных причин приблизительно 80 000 детей. Хотя часто их смерть неожиданна, но во многих случаях она происходит спустя длительное время (хронические болезни, травматические повреждения); все работники здравоохранения должны помогать больным и их семьям перед лицом такой трагедии.

Обеспечение постоянной и точной информации о здоровье. Сообщать семье о состоянии ребенка и прогнозе следует честно и с участием, за исключением тех случаев, когда откровенный разговор затруднителен (например, если у родителей психические или другие тяжелые заболевания). При этом следует учитывать уровень понимания родителями медицинских проблем и терминологии. При выборе времени и обстоятельств для подробного разговора с родителями надо принимать во внимание их эмоциональную неуравновешенность, необходимость постоянной заботы о других детях в семье, а также их положение и ответственность на работе (см. т. 1, гл. 25 и гл. 129).

Хотя подробные информирующие беседы медицинского персонала с родителями могут проводиться для принятия основных решений, членов семьи нужно также ознакомить со значением показаний монитора, лабораторных тестов или обследований. С целью обмена информацией и достижения согласия относительно терапии детей со сложными заболеваниями или пребывающих в ОДИТ длительное время (дольше 7–10 дней) проводятся *совместные конференции* лечащих врачей и членов семьи. Возможны пленарные совещания различных врачей и вспомогательных служб, участвующих в лечении пациента, в результате которых приходят к определенным заключениям. Затем на другом совещании лечащий врач передает всю информацию родителям и родственникам и, если возможно, семейному педиатру, что позволяет оценить отношение родителей, их эмоциональную реакцию и понимание. Присутствие семейного врача особенно полезно, поскольку он может помочь членам семьи понять полученную информацию.

Неконтактные или враждебно настроенные семьи. Большинство семей, несмотря на стрессовое состояние и беспокойство, вызванные тяжелой

болезнью их ребенка, готовы сотрудничать с медицинским персоналом ради улучшения здоровья ребенка. Но случается, хотя и редко, что призыв к кооперации в лечении ребенка вызывает у родителей недобрые чувства и враждебность. Иногда семья, чтобы выразить свое отношение и сохранить контроль над тем, что происходит с ребенком, принимает в штыки рекомендации медицинского персонала, сопротивляется определенным предложениям и отказывается выполнять правила посещения и другие инструкции ОДИТ. Персонал ОДИТ должен поощрять все семьи высказывать их отношение, проявлять желание понять родственников и приспособляться к их позиции, если это возможно; могут потребоваться длительные и всесторонние обсуждения и консультации с такими семьями.

Разочарование, горе и раздражение, вызванные болезнью ребенка, могут приводить членов семьи в состояние подозрительности, агрессии и даже ярости. При угрозе запугивания медицинского персонала или насилия над ним охрана больницы и администрация должны быть настороже на случай серьезного конфликта. В таких случаях посещения могут быть ограничены, разрешаться только в присутствии охранника и в сопровождении священника. При этом в центре внимания остается здоровье ребенка, и никакие конфликты и враждебность между семьей и больницей не должны отвлекать персонал от главной цели.

Обсуждение возможности летального исхода. Когда состояние ребенка необратимо ухудшается и наиболее вероятен летальный исход, медицинский персонал обязан обсудить возможность ограничения или прекращения терапии. Если существует возможность удаления ткани или органа, то вопрос об ограничении терапии должен быть направлен именно на это, но в большинстве случаев обсуждение концентрируется на смертельно больном ребенке и его семье. Родственники должны чувствовать, что их участие в таком обсуждении приветствуется и очень ценно, поскольку в центре по-прежнему находится забота семьи о ребенке, но в то же время нельзя, чтобы родственники считали, что решение судьбы их ребенка находится только в их руках. Врачу следует осторожно и подробно объяснить членам семьи все медицинские факты и высказать предположения о наиболее разумном решении. Во многих случаях родственники крайне нуждаются во враче, которому они могли бы до-

верить и от которого они ждут не только информации, но и его личного совета. При обсуждении вопроса, касающегося жизни и смерти, имеет значение участие всех лиц, поддерживающих семью, включая друзей и представителей религиозной общины. Одни семьи могут чувствовать себя плохо информированными и исключенными из принятия решения, в то время как другие могут иметь достаточный опыт. Персонал ОДИТ, который по природе своей многочисленный и часто то включается в лечение данного больного, то выключается из лечения, должен понимать особую необходимость продолжительного и последовательного общения с семьей. Даже если госпитализация заканчивается трагически, персонал ОДИТ должен служить источником силы и сочувствия для семьи. Родственники должны знать, что в последние дни с ребенком будут обращаться с пониманием, уважением и искренней добротой и что горе и боль, которые выпали на долю семьи, находят отклик у персонала.

ЛИТЕРАТУРА

- Boie E., Moore G. P. et al.* Do parents want to be present during invasive procedures performed on their children in the emergency department? A survey of 400 parents. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 70–4.
- Masri C., Farrell C. A. et al.* Decision making and end-of-life care in critically ill children. *J Palliat Care* 2000; 16: S45–52.
- McPherson M. L., Sachdeva R. C. et al.* Development of a survey to measure parent satisfaction in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 3009–13.
- Meyer E. C., Burns J. P. et al.* Parental perspectives on end-of-life care in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 226–31.
- Playfor S. D., Thomas D. A. et al.* Parental perceptions of comfort during mechanical ventilation. *Paediatr Anaesth* 2001; 1: 99–103.
- Powers K. S., Rubenstein J. S.* Family presence during invasive procedures in the pediatric intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 955–8.
- Sacchetti A., Carraccio C. et al.* Acceptance of family member presence during pediatric resuscitations in the emergency department: Effects of personal experience. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 85–7.
- Todres I. D.* Communication between physician, patient and family in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: S383–6.
- Young Seideman R., Watson M. A. et al.* Parent stress and coping in NICU and PICU. *J Pediatr Nurs* 1977; 2: 69–77.

Глава 120

Техника мониторинга младенцев и детей в критическом состоянии

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Для получения биологических и физиологических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии, используют инвазивные и неинвазивные методы. Неинвазивный мониторинг включает непрерывную оценку пульса, ритма сердечных сокращений и частоты дыхания и периодическое измерение АД и других лабораторных показателей, например газов крови. При гемодинамическом и респираторном мониторинге вставляют неинвазивные катетеры для непрерывного определения АД и центрального венозного давления (ЦВД), а также для периодического определения газового состава артериальной крови. Инвазивный мониторинг требует умения вставлять катетер и следить за сохранением его положения; при этом возможны серьезные осложнения (например, инфекция, тромбоз, кровотечение). Устройства для неинвазивного мониторинга позволяют постоянно контролировать критическое состояние больных, редко вызывают осложнения, стоят дешевле и более комфортны для больного. Инвазивный мониторинг особенно широко используется в случаях нестабильного критического состояния больных; рутинный мониторинг лежачего больного может включать и неинвазивные методы, позволяющие непрерывное определение физиологических показателей в масштабе реального времени. При комбинации оба метода дополняют друг друга, что дает клиницисту более точные сведения о поминутных изменениях.

Осуществляется гемодинамический, респираторный и неврологический мониторинг, каждый из них подразделяется на инвазивный и неинвазивный (табл. 120.1). При интерпретации показаний как инвазивных, так и неинвазивных мониторов нужно применять возрастные и специфические для данного заболевания критерии, так как нормальные значения пульса, АД и частоты дыхания меняются с возрастом ребенка, а допустимое кислородное насыщение изменяется при различных врожденных цианотичных заболеваниях сердца.

Таблица 120.1

Методы мониторинга, обычно используемые в ОДИТ

Метод	Участок	Измеряемый показатель	Ограничения/Замечания
<i>Неинвазивный мониторинг</i>			
Кардиореспираторный	Грудные отведения	Пульс и ритм сердечных сокращений, частота дыхания	Регистрирует только II отведение, трудность распознавания аритмии
Пульсоксиметрия	Пальцы, ладони, мочка уха	Непрерывное артериальное насыщение кислородом	У больного должна быть хорошая перфузия; аномальный гемоглобин и лак для ногтей могут влиять на результаты
Транскutánная оксигенация и введение углекислого газа	Обычно грудная стенка	Кислород и углекислый газ	Поверхность электродов нагревает кожу до 43 °С, что может привести к ожогу, электроды следует менять каждые 3–4 ч; применяется у новорожденных
Капнография	Конец интубационной трубки	Выдыхаемый CO ₂	Форма капнографической кривой важна для установления истинного измерения; отражает концентрацию альвеолярного CO ₂ в выдыхаемом воздухе
АД	Плечо, бедро или голень	Манжета, позволяющая периодическое определение АД с интервалом 1–15 мин	Соответствует давлению манжеты; манжета должна быть соответствующего размера
ЭЭГ	Поверхность черепа	Обеспечивает постоянный контроль электрической активности головного мозга	Требуется технический работник и специалист, обученный интерпретировать ЭЭГ
<i>Методы инвазивного мониторинга</i>			
Артериальный	Лучевая, тыльная артерии стопы, задняя большеберцовая, бедренная, подмышечная (иногда плечевая)	Непрерывное определение АД; возможность определять газы и другие лабораторные тесты	Необходимо умение проводить мониторинг; может потребоваться венесекция; может прекратиться дистальная перфузия
Доступ через центральные вены для измерения давления и инфузии	Бедренная, подключичная, наружная и внутренняя яремные, локтевая или вперед от подкожной вены	Позволяет определить ЦВД и вводить вазоактивные агенты и гипертонические растворы (ППП)	Необходимо умение вводить катетеры, особенно самым маленьким пациентам; можно использовать многоканальные катетеры; для определения места введения нужен рентгеновский снимок
Катетер в легочную артерию Катетер-баллон Свана-Ганца	Вставляется в наружную или внутреннюю яремную вену, в бедренную или подключичную вену	Позволяет определение минутного сердечного выброса, венозного насыщения кислородом, давление в легочной артерии, можно рассчитать системное и легочное сосудистое сопротивление	В педиатрии используется нечасто; может помочь при титровании инотропной поддержки и сосудорасширяющих факторов и при доведении ПДКВ
Внутричерепное давление	Череп, с помощью субдурального винта, эпидурального волоконно-оптического устройства или внутрижелудочкового катетера	Определение внутричерепного давления при патологии ЦНС, связанной с отеком мозга (например, травма головы, гепатоцеребральный синдром Рейе или другие необъяснимые нарушения с ШГКГ < 8)	Устройство должен вводить нейрохирург; больной может находиться в постели; после 5 дней повышенный риск инфекции; для удаления жидкости можно воспользоваться внутрижелудочковым катетером
Катетер в луковиче яремной вены	Катетер вставляется во внутреннюю яремную вену и протягивается до яремной луковичи	Измерение венозного насыщения кислородом в яремной луковиче. Можно рассчитать поглощение кислорода мозгом	Технически трудная операция; необходимо специальное обучение тому, как использовать устройство и интерпретировать результаты; возможны модификации

Примечание: ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; ППП — полностью парентеральное питание; ШГКГ — шкала глубины комы Глазго.

Гемодинамический мониторинг. Этот мониторинг показан любому поступающему в ОДИТ больному, который находится в состоянии шока, имеет нарушения дыхания или острый неврологический инсульт. Гемодинамический мониторинг включает определение пульса, АД, ЦВД и давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), а у больных, оперированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, давления в правом и левом предсердии. Пульс определяют с помощью обычных электродов, помещенных на грудь. Отведение можно менять, но это не заменяет ЭКГ, записанной в 12 отведениях.

Артериальное давление измеряют инвазивным и неинвазивным методом. Выбор зависит от состояния пациента (стабильное или нестабильное), квалификации врачей и способности персонала следить за аппаратом. Неинвазивный мониторинг обеспечивает ручное или автоматическое повторное периодическое определение АД. Если используют обычный сфигмоманометр или ультразвуковое/доплеровское исследование, то для точного определения АД необходима манжета соответствующего размера. Манжета должна охватывать приблизительно $2/3$ отдела конечности, на которой проводят измерение (плечо, голень и бедро). Не только неправильно подобранный размер манжеты, но и факторы, влияющие на периферический кровоток или легочное сосудистое сопротивление или вызывающие значительный периферический отек, могут привести к аномальным показателям АД.

Из-за технических ограничений неинвазивного мониторинга более предпочтителен гемодинамический мониторинг. Катетер обычно вводят в лучевую, локтевую, большеберцовую артерии или в тыльную артерию стопы, реже — бедренную, подмышечную и плечевую артерии и, если возможно, пупочную. Катетер в артерию можно вводить подкожно или путем рассечения. До установления катетера в артерии следует убедиться в наличии коллатеральной циркуляции с помощью, если возможно, теста Аллена (в случаях лучевой или пупочной артерии). После того как катетер установлен надлежащим образом, его соединяют с монитором с помощью датчика давления и напорной трубки. На экране монитора идет непрерывная запись волны давления и одновременно ЭКГ. Форма артериальной волны может помочь диагностировать гиповолемию (очень узкий, усеченный, дикротический зубец) и альтернирующий пульс, парадоксальную

пульсацию. Одновременно можно брать кровь для лабораторного анализа (газы крови, электролиты, коагуляция и др.).

Осложнения при артериальной катетеризации наблюдаются редко, но могут быть очень серьезными, требующими агрессивной терапии. Обычно прямое давление на место вживления катетера уменьшает любое дальнейшее кровотечение. В местах рассечения может понадобиться наложить повторный шов или свертывающий материал. Инфицирование места катетеризации может привести к бактериемии и септицемии. Самым тяжелым осложнением является артериальный тромбоз. Это случается у больных с низким сердечным выбросом (шок), или при отсутствии гепарина в инфузионном растворе, или при слишком длительной катетеризации. В случае тромбоза катетер нужно немедленно удалить. Если сохраняются признаки плохой перфузии конечности, вводят внутривенно гепарин, или проводят тромболитическую терапию, или местно применяют нитроглицериновую пасту. Другие осложнения включают спазм сосудов, пятнистая сыпь, разрыв артерии, ложную аневризму, повреждение периферических нервов, образование артериовенозных фистул. Следует избегать обратного кровотока из участков височной артерии в сонную артерию, что приводит к цереброваскулярным нарушениям. Сниженное кровоснабжение конечности может привести к гангрене. Необходимо тщательное регулярное наблюдение за больным, чтобы контролировать возможное развитие осложнений. При катетеризации артерий могут брать избыточное количество крови для анализа, что у маленьких детей может стать одной из причин анемии.

Катетеризация центральных вен (КЦВ) необходима во многих критических ситуациях. КЦВ не только дает важную информацию о ЦВД, но и позволяет вводить гипертонические растворы (парентеральное питание, натрия гидрокарбонат, кальция хлорид, глюкоза) и вазоактивные агенты (адреналин, норадреналин, дофамин), что может повреждать мягкие ткани при попадании растворов в окружающую ткань. Возможна также быстрая инфузия большого объема жидкости или компонентов крови.

Катетеризация центральных вен возможна в различных местах; катетер вводят в грудную полость — в верхнюю или нижнюю полую вену; в подключичную, бедренную, внутреннюю и на-

ружную яремную, локтевую и иногда подкожные вены бедра. Катетеры вводят подкожно или путем рассечения и проводят под кожей, чтобы снизить риск инфекции. Размер катетеров зависит от размера и возраста ребенка. В идеале следует попытаться установить многоканальный катетер, поскольку он обеспечивает возможность вливания различной жидкости. Предварительно накладывают электроды для записи ЭКГ, чтобы можно было контролировать работу сердца во время всей процедуры и выявить аритмию, вызванную небрежным интратрикардиальным введением катетера. Чтобы свести к минимуму перфорацию и тампонаду сердца, катетер вводят до места соединения предсердия с полой веной. С помощью рентгеновского снимка убеждаются, что катетер установлен в нужном месте. Катетер через датчик давления соединяется с монитором, что позволяет оценить форму волны и определить ЦВД. Истинная форма волны ЦВД содержит характерные волны *a*, *c* и *v*. Их наличие говорит о соответствующем помещении катетера в грудной полости, но не обязательно в нужном месте, поэтому необходим рентгенологический контроль. Иногда может потребоваться внутривенное введение контрастного красителя. В трудных случаях катетеризацию центральных вен проводят под контролем доплеровского УЗИ.

Ранние осложнения при КЦВ включают аритмию, пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, воздушную эмболию, рассечение сосуда, потерю проводника катетера внутри сосуда, кровотечение, апноэ, передозировку седативных средств или обструкцию дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным контролем на случай появления любого из этих осложнений. Инфицирование обычно происходит позже и обусловлено длительной катетеризацией. Тромбоз также связан с длительной катетеризацией и может быть обусловлен легочной эмболией. Наиболее тяжелым, угрожающим жизни острым или отсроченным осложнением является тампонада сердца, обычно при введении катетера в предсердие. Тампонаду следует диагностировать немедленно и тут же начинать соответствующую терапию.

Катетеризацию легочной артерии (КЛА) проводят для контроля гемодинамического статуса больного, если АД в правой и левой стороне варьирует. Это часто бывает у взрослых после инфаркта миокарда, когда левый желудочек поражен сильнее правого и желудочки функционируют дискордантно.

Использование баллонного термодилуционного катетера (рис. 120.1) КЛА позволяет контролировать целый ряд гемодинамических параметров. Можно измерять внутреннюю температуру, ЦВД, давление в легочных артериях, ДЗЛА, минутный объем сердца, насыщение кислородом смешанной венозной крови, а также рассчитывать системное и легочное сосудистое сопротивление, снабжение кислородом, ударный объем сердца, артериовенозную разницу по кислороду и сброс крови из одного отдела сердца в другой.

В педиатрии КЛА применяют редко. Наиболее часто КЛА показана при кардиогенном шоке, тяжелом дистрибутивном (распределительном) шоке, ИВЛ под очень высоким давлением с целью достижения адекватной оксигенации, что позволяет модулировать лечение больных с тяжелой легочной гипертензией, а также во время послеоперационного лечения больных, перенесших сложную операцию на сердце или другое серьезное вмешательство. Применение КЛА ограничено в основном из-за малой массы пациентов и слабого знакомства с такими катетерами. Наименьший термодилуционный катетер имеет размер 5 Fg, хотя имеется одноканальный катетер размером 4 Fg, который используется для измерения давления в легочных артериях. (Длина окружности катетера приведена по шкале Шаррьера; 1 Fg равен приблизительно 0,33 мм.) Одноканальный катетер не позволяет определять или рассчитывать показатели, которые можно получить катетером большего размера. Катетеры-баллоны способны «плавать» в легочной артерии и вклиниваться в дистальные места. Это позволяет определять ДЗЛА или легочное капиллярное давление заклинивания, что обычно отражает давление кровенаполнения в левом желудочке в конце диастолы. По окончании исследования из баллона выпускают воздух и оставляют его в легочной артерии. Это снижает до минимума возможность эрозии или инфаркта легочной артерии. К другим осложнениям относятся аритмия, повреждение клапана легочного ствола, закручивание в правом желудочке, разрыв баллона и инфекция. При этих осложнениях катетер следует удалить.

Легочный мониторинг. При мониторинге во время ИВЛ определяют газовый состав артериальной и, реже, капиллярной и венозной крови. Техника взятия образцов крови для определения газов сходна с таковой при катетеризации артерии. Для определения газов капиллярной крови ее берут из

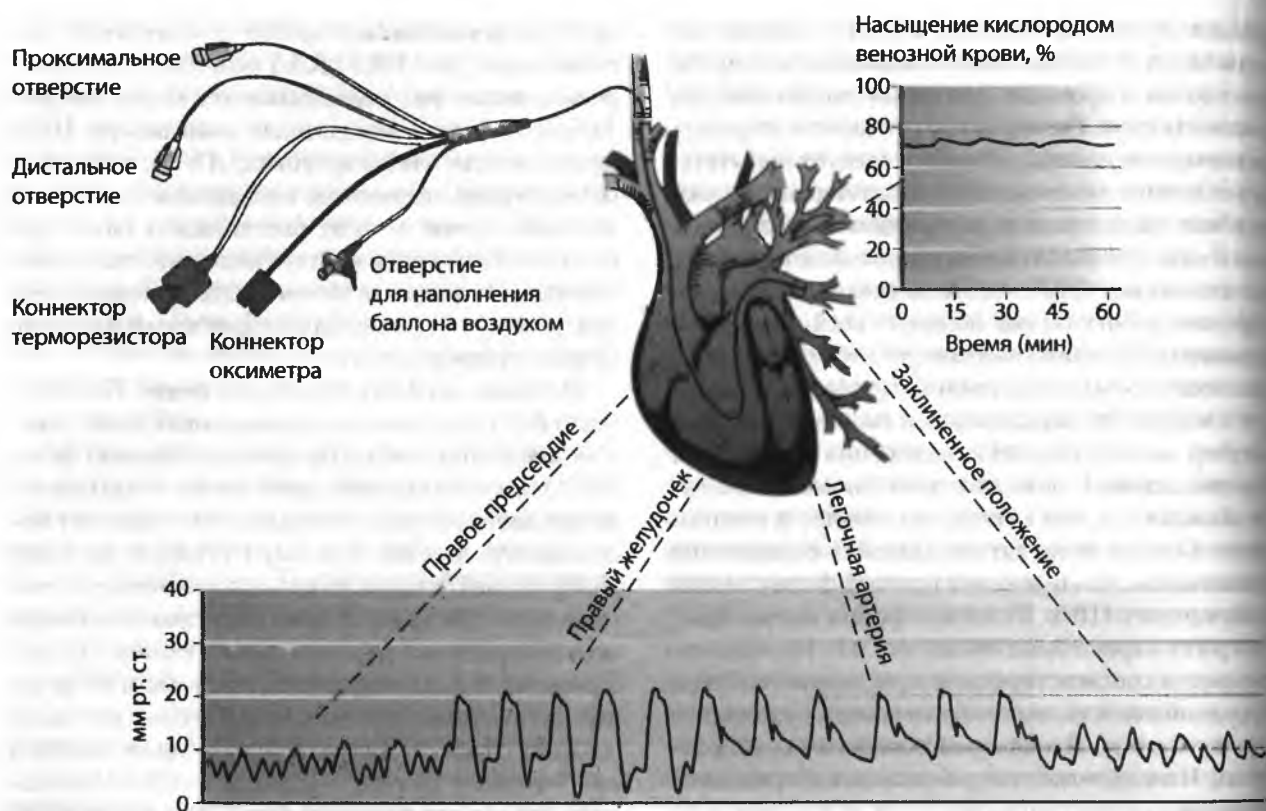


Рис. 120.1. Компоненты и функциональная характеристика термодилуционного, флотационного баллона-катетера для легочной артерии. Гибкий многоканальный катетер с баллоном на дистальном конце, наполняемым воздухом, находится в заклиненном положении. Указаны пять проксимальных каналов. Дистальное отверстие соединяется с системой для измерения давления при введении катетера и последующего мониторинга давления. Когда дистальный конец находится в центральной вене, баллон наполняется воздухом, чтобы усилить движение кончика катетера через правое предсердие в правый желудочек и затем в легочную артерию. Регистрация давления внизу рисунка соответствует этим положениям, подтверждая направление катетера. Запись справа вверху соответствует заклиненному положению, что обычно отражает передачу давления из левого предсердия через легочные вены и волоконно-оптический монитор, имеющийся на катетерах взрослого размера (Daily E. K., Tilkian A. G. Hemodynamic monitoring. In: Cardiovascular Procedures, Diagnostic Techniques and Therapeutic Procedures / A. G. Tilkian, E. K. Daily (eds.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1986)

пятки младенцев, образцы крови нагревают, чтобы «превратить венозную кровь в артериальную». В лаборатории газовый анализатор крови определяет парциальное давление кислорода и углекислого газа, рН. Бикарбонат обычно рассчитывается на основании рН и P_{CO_2} . Значения рН и P_{aCO_2} (альвеолярное парциальное давление CO_2) в капиллярной и венозной крови должны быть близки таковым в артериальной крови. Однако капиллярное P_{O_2} слабо коррелирует с P_{aO_2} (артериальное парциальное давление кислорода), и если имеется неблагоприятное воздействие на периферический кровоток, то все другие параметры, полученные при определении газового состава капиллярной

крови, могут не соответствовать таковым в артериальной крови. Это обстоятельство существенно ограничивает определение газов в венозной и капиллярной крови.

Периодическое определение газов крови трудно и дорого. Однако оно дает надежную оценку кислотно-основного баланса и степени оксигенации при ИВЛ тяжело больных пациентов. Если клиническое состояние больного требует непрерывного определения АД и частой оценки респираторного статуса, то показана постоянная артериальная катетеризация. Если контролирующийся катетер установлен в артерии, то специальное устройство позволяет проводить непрерывное определение

pH и P_{aO_2} и P_{aCO_2} . Кровь из катетера поступает в замкнутую систему, проходя электроды. Данные можно получать непрерывно или периодически. Такие устройства дороги, а кровеносные сосуды должны иметь достаточный размер, чтобы можно было ввести катетер калибром не меньше 20. Эти устройства используются при катетеризации центральных вен в комбинации с пульсоксиметрией. При такой комбинации получается хорошая корреляция венозного и артериального pH и венозного и артериального P_{CO_2} .

Подобное тестирование в ОДИТ и отделениях неонатальной интенсивной терапии (ОНИТ) еще более дорого, но и еще более целесообразно, так как дает необходимую поминутную информацию непосредственно у постели больного. Тестирование можно проводить с помощью портативного устройства, которое используют при транспортировке больного, или в условиях, когда газовый анализ крови нужно провести вне ОДИТ, например в рентгенологическом кабинете, или если состояние больного настолько нестабильно, что требуется немедленный анализ. С помощью этих простых аппаратов можно проводить и другие анализы — определение электролитов, глюкозы, креатинина, мочевины, ионизированного кальция в сыворотке крови и показателя гематокрита.

Применение различных неинвазивных устройств и мониторов облегчило лечение детей, находящихся в критическом состоянии. *Чрескожные инструменты* дают возможность одновременно определять чрескожное напряжение углекислого газа и кислорода. Уровень бикарбоната и pH таким способом измерить нельзя. Применение чрескожного мониторинга ограничено у маленьких детей из-за тонкой кожи. Чрескожные электроды должны быть нагреты до температуры 43 °С, что может вызывать ожоги, и их следует менять каждые 3–4 ч. На калибровку электродов уходит 20 мин, и ее нужно повторять каждые 4 ч. Таким образом, происходят различные задержки в получении важных данных о газах крови. Основным достоинством чрескожного мониторинга является возможность непрерывного определения P_{aCO_2} , что позволяет более быструю регуляцию вентиляции легких и облегчает прекращение ИВЛ, а также снижает стоимость анализа газов крови.

Анализ *выдыхаемого CO_2 (V_{CO_2}) (капнография)* проводится для определения P_{CO_2} в выдыхаемом воздухе больных, которые находятся на аппарате

искусственного дыхания и имеют болезнь маленьких легких без существенного внутрилегочного шунтирования. Капнография основана на том принципе, что самая высокая концентрация углекислого газа приходится на долю альвеолярного CO_2 , концентрация которого близка концентрации P_{aCO_2} . Газ постоянно поступает из бокового отверстия в коннектор и из вентилятора в интубационную трубку. Небольшая порция газа отводится из дыхательного аппарата и в ней на спектрофотометре определяют P_{CO_2} . Небольшое количество удаленного респираторного газа должно учитываться при расчете поступающего и выдыхаемого объема.

При интерпретации данных определения V_{CO_2} следует оценить графическую картину выдоха на капнограмме, чтобы убедиться в наличии альвеолярных плато и пика. У больных со значительным внутрилегочным шунтом или спонтанным дыханием капнограмма может быть неприемлемой, тогда контроль выдыхаемого CO_2 сводится на нет. Такая система позволяет контролировать ИВЛ и при необходимости отключать больного от нее, но она не заменяет газового анализа крови.

Капнография позволяет также определить, интубирована ли трахея, и помогает при экстренной интубации. С помощью анализатора, меняющего окраску в зависимости от уровня CO_2 , можно дифференцировать интубацию пищевода и трахеи. Концентрация CO_2 в желудке очень низкая (от концентрации в атмосфере до близкой к нулю), а в легких она значительно выше. При сердечно-легочной остановке и отсутствии циркуляции в легких V_{CO_2} падает до неопределимо низкой величины, а при успешном восстановлении циркуляции повышается и V_{CO_2} .

Пульсоксиметрия является стандартным неинвазивным методом мониторинга оксигенации больных в положении лежа. Она применима для больных любого возраста и обычно не вызывает повреждения тканей. Точность пульсоксиметрии зависит от адекватности тканевой перфузии, и ее применение ограничено у больных со значительной вазоконстрикцией и слабой периферической перфузией. Она позволяет измерять насыщение кислородом, но не парциальное давление газа, что важно учитывать при интерпретации полученных значений. В норме насыщение артериальной крови кислородом составляет 95% или выше, за исключением больных с цианотическими врожденными заболеваниями сердца. Хотя пульсоксиметрия не

определяет P_{O_2} , она дает, может быть, более важную информацию о насыщении кислородом в реальном масштабе времени. Это позволяет быстро оценить оксигенацию в критическом состоянии. Прибор быстро приводится в рабочее состояние, портативен. Им можно пользоваться не только в ОДИТ, но и во время транспортировки больного (см. гл. 118), во время процедур, когда больной находится в сознании под действием седативных средств, а также вне ОДИТ, например в отделении скорой помощи или в кабинете врача. Информация чрезвычайно надежна, а метод относительно недорог в сравнении с газовым анализом крови. Пульсоксиметрия не позволяет прямо определять давление углекислого газа, кислотно-основное состояние или бикарбонаты.

Нейрофизиологический мониторинг. Неврологический мониторинг включает тщательное клиническое обследование с применением неинвазивных высоких технологий (например, ЭЭГ, вызванные потенциалы головного мозга, длинноволновая интракраниальная спектроскопия) или инвазивных катетеров для определения внутричерепного давления (ВЧД).

Больные с острыми неврологическими нарушениями составляют значительную часть пациентов ОДИТ. Травмы, опухоли, инфекции, судороги, врожденные пороки сосудов, удары, гипоксия, различные метаболические заболевания могут приводить к тяжелым неврологическим нарушениям. Опытная медицинская сестра в ОДИТ должна уметь проводить тщательное серийное клиническое неврологическое обследование. При таких частых обследованиях оцениваются черепные нервы, особенно зрачковые рефлексы, по модифицированной для детей и новорожденных шкале глубины комы Глазго (ШГКГ). Эта шкала служит стандартной и легкой формой оценки уровня сознания пациентов и их способности реагировать на болевой стимул (см. п. 122.1). Шкала имеет градацию от 3 до 15. Большинство больных, чей общий балл по шкале ниже 12, должны наблюдаться в ОДИТ до тех пор, пока их состояние не стабилизируется настолько, чтобы их можно было перевести в отделения менее интенсивной терапии.

Компьютеризация электрофизиологических исследований сделала возможным мониторинг электрической активности мозга методом *непрерывной ЭЭГ*. Мониторинг ребенка в тяжелом эпилептическом состоянии позволяет установить, действуют

ли противосудорожные средства на электрическую активность и клиническое состояние во время припадка. Больным со стойкими судорогами может потребоваться барбитуратная кома; мониторинг их ЭЭГ активности облегчает подавление приступа. Клиническое обследование больных, нуждающихся в паралитических агентах или сильных седативных средствах, бесполезно; нужно контролировать припадок с помощью непрерывной ЭЭГ. При интерпретации полученных данных следует учитывать артефакты, которые могут возникать из-за различных мониторов, вентиляторов и другого электрического оборудования, обычно находящегося в отделении интенсивной терапии. Видео-ЭЭГ позволяет регистрировать электрические изменения, обусловленные припадком, и сопоставлять их с клинической картиной.

С помощью *вызванных потенциалов* можно оценить различные сенсорные пути, включая ответ зрительного нерва (зрительный вызванный потенциал — ЗВП), вызванные звуковые потенциалы ствола мозга и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП). На эти потенциалы не влияют седативные препараты, которые могут приводить к изоэлектрической ЭЭГ. Обычно исследуют ССВП и вызванные потенциалы ствола мозга, которые помогают прогнозировать заболевание. Их значение в диагностике смерти мозга мало изучено.

Биспектральный индекс (БИ) служит для оценки неврологического статуса больных в критическом состоянии, как находящихся под действием седативных препаратов, так и не получавших их. БИ — это статистически выводимая переменная величина, которая дает информацию о взаимодействии корковой и подкорковой области мозга. Шкала БИ имеет пределы от 0 до 100 и является надежным показателем состояния сознания у нормальных людей. Показатель выше 95 говорит о полном сознании. Под действием седативных средств 95% больных находятся в бессознательном состоянии, если БИ равен 50. БИ соответствует степени успокоения больных, нуждающихся в ИВЛ, или у больных после операции, болезни. Этот индекс предлагали в качестве контроля для предупреждения передозировки седативных средств у больных в критическом состоянии. К сожалению, расчет БИ осложняется, если на ЭЭГ одновременно отражаются изменения неврологического статуса, вызванные самой болезнью.

Радионуклидная визуализация редко проводится в ОДИТ, но она может дать полезную информацию о кровообращении в мозге. Портативная гамма-камера позволяет проводить анализ у постели больного. При наличии сомнений исследование кровотока в мозге помогает подтвердить смерть мозга. Можно также оценить кровоток в поврежденных областях мозга, хотя клиническое значение этого неясно.

Инвазивный неврологический мониторинг включает определение ВЧД и введение катетера в луковичу яремной вены. ВЧД измеряют при любом остром неврологическом заболевании, когда повышение ВЧД может вызвать дальнейшее ухудшение состояния больного. Обычно при острой травме, когда показатель по ШГКГ ниже 8, необходимо контролирующее устройство, которое устанавливают в операционной или, если не в ОДИТ, то в постели. Тип устройства и способ его установки обычно выбирает сам нейрохирург (рис. 120.2). Он может предпочесть вентрикулоостомию или ввести

катетер интрапаренхимно, субдурально или субарахноидально. Все катетеры, кроме интрапаренхимного, соединены с датчиком через заполненную жидкостью трубку. Для мониторинга ВЧД наиболее надежны и чаще всего используются вентрикулоостомию и интрапаренхимное волоконно-оптическое устройство. При введении катетера в желудочек можно не только контролировать ВЧД, но при необходимости и удалить жидкость, т. е. провести терапию. Интрапаренхимная волоконно-оптическая система, являясь очень надежным методом измерения ВЧД, не позволяет удалить СМЖ. Это не заполненная жидкостью система очень проста в использовании.

Устройство соединяется с датчиком и затем с монитором. На экране монитора появляется волна, дающая множество значений. ВЧД должно быть ниже 20 см водн. ст. При измерении ВЧД необходимо одновременно измерять системное АД. Разница между средним АД и ВЧД представляет собой мозговое перфузионное давление. Оно долж-

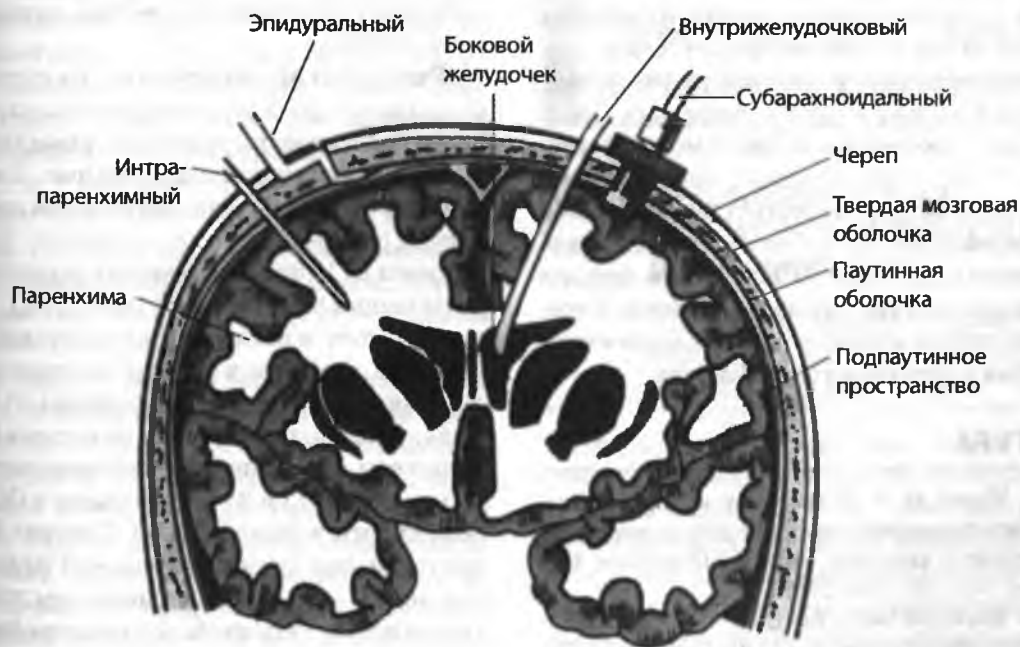


Рис. 120.2. Места для мониторинга ВЧД. Представлены различные виды мониторинга. Внутрижелудочковый катетер — как правило, заполненная жидкостью трубка, соединенная напорной трубкой с датчиком давления. Субарахноидальный (или субдуральный) монитор — заполненное жидкостью полое устройство, которое с помощью винта прикручено к своду черепа и соединено через напорную трубку с датчиком давления. Удалять СМЖ невозможно. Эпидуральный монитор — дископодобное устройство нескольких типов, которое помещается на эпидуральную поверхность. Удалять СМЖ также невозможно. Можно измерять и интрапаренхимное давление без удаления СМЖ (Lyons M. K., Meyer F. B. Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. Mayo Clin Proc 1990; 65: 684)

но быть выше 50 у взрослых и чуть меньше у детей. Осложнения, возможные при мониторинге ВЧД, включают кровотечение (перед вставлением катетера следует определить факторы коагуляции), инфекцию при катетеризации дольше 5 дней, повреждение паренхимы мозга (обычно только при использовании внутрижелудочковых катетеров) и истечение СМЖ.

Мониторинг яремной луковичи проводится для непрерывного измерения насыщения кислородом с помощью волоконно-оптического катетера, вводимого в яремную вену и продвинутого до яремной луковичи. Полученные значения коррелируют с содержанием кислорода в яремной вене, поэтому нет необходимости определять насыщение кислородом в образцах крови. Луковича яремной вены находится у основания черепа прямо снаружи яремного отверстия. Это место выхода крови, дренирующей большую часть полушарий головного мозга. Клиницист получает информацию, позволяющую определить, насколько хорошо поврежденный мозг утилизирует кислород. Зная насыщение кислородом в системной артерии и яремной вене, можно рассчитать артерио-яремную разницу насыщения кислородом. В норме она составляет 4–9 мг/дл. Более низкие значения указывают на гиперемию головного мозга, и врач может подобрать метод лечения для снижения кровотока в мозге. Значения выше 10 мг/дл предполагают ишемию, и необходимы дополнительные тесты для определения степени повреждения мозга. Считается, что с помощью полученных данных — ВЧД, артерио-яремная разница насыщения кислородом и кровотока в мозге — можно внести соответствующие коррективы в лечение для улучшения его результата.

ЛИТЕРАТУРА

- Gilbert T. T., Wagner M. R., Halukurike V. et al. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1996–2000.
- Shapiro B. A. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit? *Crit Care Med* 1999; 27: 1663–4.
- Tobias J. D., Connors D., Strauser L. et al. Continuous pH and Pco₂ monitoring during respiratory failure in children with the Paratrend 7 inserted into the peripheral venous system. *J Pediatr* 2000; 136: 623–7.

Глава 121

Системы баллов и факторы предсказания смертности

Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo), Лори Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Системы баллов используются для принятия решений и оценки работы отделений интенсивной терапии, но для прогнозирования индивидуальных случаев их применение ограничено. В настоящее время в ОДИТ применяют разные балльные системы: 1) *органоспецифические*, такие как ШГКГ (см. п. 122.7 и табл. 122.3) или групповая шкала (см. т. 4, гл. 472); 2) *механизм повреждения*, такие как детская травматическая шкала (см. табл. 122.18) или шкала тяжести травм, и 3) *педиатрические*, такие как индекс детской смертности, индекс физиологической стабильности или риск детской смертности (РДС).

Риск детской смертности. Эта система, представляющая собой пересмотренную шкалу индекса детской смертности, оценивает тяжесть заболевания в детской популяции больных. Третья версия РДС (РДС III) используется для сравнения и оценки работы и ресурсов различных ОДИТ. Она основана на 17 физиологических показателях, подразделенных на 26 степеней (рис. 121.1). Принимается в расчет и последний медицинский анамнез больного, особенно в случаях хронического заболевания и предыдущего пребывания в ОДИТ. По шкале РДС имеется тесная взаимосвязь между количеством нарушений функционирования органов систем за 12 и 24 ч пребывания в ОДИТ и риском смерти в данном ОДИТ. Система РДС мало пригодна для принятия решений относительно отдельного пациента из-за менее чем достаточной уверенности. Она наиболее полезна при оценке случаев комбинированного лечения в разных отделениях и общих исходов в популяции больных в ОДИТ. При периодической самооценке работы в ОДИТ с использованием РДС можно определить, проводится ли работа на должном уровне, сравнивая с референтной популяцией больных. Если исход заболеваний ниже стандартного уровня, то

обзор историй болезни может выявить причины, например высокий уровень вторичной инфекции, сочетанные заболевания или решения прекратить или ограничить терапию. Изменения в оценке спустя определенное время служат показателем улучшения или, наоборот, ухудшения работы. РДС используют также в исследованиях для проверки правильности подбора контрольных и экспериментальных групп.

Педиатрическая травматологическая шкала (см. табл. 122.18). Эта шкала учитывает размеры ребенка, состояние дыхательных путей, систолическое АД, уровень сознания, наличие или отсутствие ран и переломов. При показателе ниже определенного уровня рекомендуется транспортировка больного в соответствующий травматологический центр (см. гл. 122).

Другие физиологические системы баллов. Другие системы баллов реже используются в педиатрии. Система АРАСНЕ применяется в отделениях интенсивной терапии для взрослых. РДС III больше подходит к физиологии ребенка. Индекс физиологической стабильности — это усовершенствованная система АРАСНЕ в попытке подогнать ее к детскому возрасту. Балльная система терапевтического вмешательства учитывает характер и количество терапии и поэтому косвенно отражает тяжесть заболевания и прямо отражает использование ресурсов. Единственный показатель — индекс оксигенации (ИО) ($\text{ИО} = \text{FiO}_2 \times \text{среднее давление кислорода в дыхательном пути} / \text{PaO}_2$) является предсказателем выживаемости при многих формах заболевания дыхательных путей (FiO_2 — фракция выдыхаемого кислорода).

Новые виды терапии и усовершенствование лечения. Специалисты в отделениях интенсивной терапии пытаются снизить летальность с помощью новых методов лечения, таких как перmissive гиперкапния и относительная гипоксия у детей с тяжелым нарушением дыхания, гемофильтрация на ранней стадии, применение биологических модифицированных продуктов при сепсисе, высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция. Одновременно реже стали использовать струйную вентиляцию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), за исключением неонатального периода. Есть надежда повысить выживаемость при септическом шоке, нарушении дыхания и респираторном дистресс-синдроме. Считается, что система прогнозирования, разрабо-

танная в 1955 г., ненадежна и требует постоянной переоценки, усовершенствования и разработки современных педиатрических систем баллов.

ЛИТЕРАТУРА

- Arnold J. H., Anas N. G., Luckett P. et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: A multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28: 3913–9.
- Marcin J. P., Pollack M. M., Patel K. M., Ruttimann U. E. Decision support issues using a physiology based score. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1299–304.
- Pollack M. M., Patel K. M., Ruttimann U. E. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24: 743–52.
- Pollack M. M., Patel K. M., Ruttimann U. E. The Pediatric Risk of Mortality III — Acute Physiology Score (PRISM-APS): A method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr* 1997; 131: 575.

Глава 122

Стабилизация детей в критическом состоянии

122.1. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ И РЕАНИМАЦИЯ

Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers), Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Ежегодно в США происходит свыше 150 000 несчастных случаев, в результате которых возникает угроза жизни для детей; 10 000 детей умирают, 90 000 навсегда становятся инвалидами. В таких экстренных случаях требуется немедленная медицинская помощь, которая осуществляется в домашних условиях, общественных местах или больнице. Свидетели происшествия, родители или районные врачи бывают вынуждены провести немедленную реанимацию и одновременно обратиться в службу неотложной помощи и помочь транспортировать пострадавшего ребенка в ближайшую подходящую больницу. Растущее число детей с повышенной предрасположенностью к тяжелым заболеваниям,

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ/НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖИЗНЕННЫЕ ПРИЗНАКИ (1-6)

Систолическое АД (мм рт. ст.)

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>	<u>Балл = 7</u>
Новорожденный	40-55	< 40
Грудной	45-65	< 45
Ребенок	55-75	< 55
Подросток	65-85	< 65

Пульс (уд./мин)

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>	<u>Балл = 4</u>
Новорожденный	215-225	> 225
Грудной	215-225	> 225
Ребенок	185-205	> 205
Подросток	145-155	> 155

Температура

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>
Все возрасты	< 33 °C или > 40,0 °C

Зрачковый рефлекс

Измерение _____

	<u>Балл = 7</u>	<u>Балл = 11</u>
Все возрасты	Один фиксирован	Оба фиксированы один реагирует

Психическое состояние

Измерение _____

	<u>Балл = 5</u>
Все возрасты	Ступор/кома (ШГКГ < 8)

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ БАЛАНС/ГАЗЫ КРОВИ (1, 2, 7, 8)

Ацидоз (общий CO₂ (ммоль/л) или pH)

Измерение _____

	<u>Балл = 2</u>	<u>Балл = 6</u>
Все возрасты	pH 7,0-7,28 или общий CO ₂ 5-16,9	pH < 7,0 или общий CO ₂ < 5

Общий CO₂ (ммоль/л)

Измерение _____

	<u>Балл = 4</u>
Все возрасты	> 34,0

pH

Измерение _____

	<u>Балл = 2</u>	<u>Балл = 3</u>
Все возрасты	7,48-7,55	> 7,55

PaO₂ (мм рт. ст.)

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>	<u>Балл = 6</u>
Все возрасты	42,0-49,9	< 42,0

PCO₂ (мм рт. ст.)

Измерение _____

	<u>Балл = 1</u>	<u>Балл = 3</u>
Все возрасты	50,0-75,0	> 75,0

ХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ (1, 2, 9)

Глюкоза

Измерение _____

	<u>Балл = 2</u>
Все возрасты	> 200 мг/дл или > 11,0 ммоль/л

Калий (ммоль/л)

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>
Все возрасты	> 6,9

Креатинин

Измерение _____

	<u>Балл = 2</u>
Новорожденный	> 0,85 мг/дл или > 75 мкмоль/л
Грудной	> 0,90 мг/дл или > 80 мкмоль/л
Ребенок	> 0,90 мг/дл или > 80 мкмоль/л
Подросток	> 1,30 мг/дл или > 115 мкмоль/л

Азот мочевины в крови (АМ)

Измерение _____

	<u>Балл = 3</u>
Новорожденный	> 11,9 мг/дл или > 4,3 ммоль/л
Все другие возрасты	> 14,9 мг/дл или > 5,4 ммоль/л

Рис. 121.1. Шкала PDS III. Цифры в скобках относятся к примечаниям (Pollac M. M., Patel K. M., Ruttimann U. E. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. Crit Care Med 1996; 24: 743-52):
 СС — сердечно-сосудистые; ДКА — диабетический кетоацидоз

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ (1, 2)

Количество лейкоцитов в крови (кл./мкл) _____ Протромбиновое время (ПВ) или
Измерение _____ Частичное тромбопластиновое время (ЧТВ), с
Измерение _____

Балл = 4	Балл = 3
Все возрасты < 3 000	Новорожденный ПТ > 22,0 или РТТ > 85,0
	Все другие возрасты ПТ > 22,0 или РТТ > 57,0

Количество тромбоцитов (кл./мкл)
Измерение _____

Балл = 2	Балл = 4	Балл = 5
Все возрасты 100 000–200 000	50 000–99 999	< 50 000

ОБЩИЙ РДС III БАЛЛ _____

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ (10)

- Неоперабельное сердечно-сосудистое заболевание
- Хромосомная аномалия
- Рак
- Предыдущее пребывание в ОДИТ
- Сердечно-легочная реанимация (СЛР) до поступления в ОДИТ
- После операции
- Тяжелый диабет (например, ДКА)
- Поступление из другого отделения (кроме послеоперационных больных)

Примечания:

1. Расчет риска смерти по РДС III применим для первых 12 ч и первых 24 ч лечения в ОДИТ.
2. Общие замечания: для подсчета баллов используйте самые высокие и/или самые низкие значения. Если указаны и низкий и высокий пределы, то баллы РДС III применяются для низких и высоких пределов. При повторном поступлении больной рассматривается как отдельный пациент. Исключаются поступившие больные, которые постоянно лечатся в других больницах и находятся в ОДИТ меньше 2 ч, а также больные, у которых длительная СЛР не привела к появлению стабильных жизненных признаков в течение 2 ч или более. Случаи смерти в операционной включаются, только если операция выполнена во время пребывания в ОДИТ и проводилось лечение по поводу заболевания, требующего интенсивной терапии. Смертельно больные пациенты, перевезенные из ОДИТ для «утешения», считаются пациентами ОДИТ в течение 24 ч после выписки или, если им оказывается специальная помощь, в течение 24 ч после прекращения этой помощи. Возраст: новорожденный — 0–<1 мес.; грудной — ≤ 1–12 мес.; ребенок — ≥ 12–144 мес.; подросток — > 144 мес.
3. Путь: не считать во время плача или ятрогенного возбуждения.
4. Температура: определяют ректально, во рту, подмышкой или температуру крови.
5. Зрачковые рефлексы: не реагирующий зрачок должен быть > 3 мм. Не определять после ятрогенного расширения зрачка.
6. Психическое состояние: учитываются только больные с известным или подозреваемым острым заболеванием ЦНС. Не оценивать в течение 2 ч воздействие седативных средств, паралича или анестезии. Если имеется постоянный паралич и/или воздействие седативных средств, используйте для оценки период без воздействия седативных препаратов, паралича или анестезии, наиболее близкий ко времени поступления в ОДИТ. Ступор/кома определяются при балле < 8 по ШГКГ или используются другие системы оценки психического состояния.
7. Кислотно-основное состояние: используйте рассчитанное значение бикарбоната на основании газов крови только в том случае, если CO₂ не измеряли рутинно. рН и Pco₂ можно определять в артериальной, капиллярной или венозной крови.
8. РаО₂: используйте только артериальные измерения.
9. Коррекция данных измерений в цельной крови: результаты измерений в цельной крови должны быть увеличены следующим образом: глюкоза — на 10 %, натрий — на 3 ммоль/л, калий — на 0,4 ммоль/л (*Pediatric Reference Ranges / S. J. Soldin, J. M. Hicks (eds.). — Washington, D. C.: AACCC Press, 1995*).
10. Неоперабельные сердечно-сосудистые заболевания: острые сердечные и сосудистые нарушения, являющиеся главной причиной поступления в ОДИТ. Рак и хромосомные аномалии могут проявляться остро и хронически. Предыдущее поступление в ОДИТ и СЛР, проводимая до поступления в ОДИТ, относятся к текущему пребыванию в больнице. СЛР требует массажа сердца. Послеоперационный означает первые 24 ч после хирургической процедуры. Катетеризация не является послеоперационной. Острый диабет означает острую манифестацию диабета (например, ДКА) в качестве главной причины поступления в ОДИТ. Поступления из обычных больниц включают все отделения, кроме хирургического и послеоперационного.

Рис. 121.1. Окончание

например выжившие недоношенные младенцы или дети с хроническими болезнями, обуславливает необходимость знакомства с методами оказания неотложной помощи детям (см. гл. 116).

Существуют педиатрические службы неотложной помощи нескольких типов: респираторная, сердечная, эндокринная, травматологическая, инфекционная. Однако чаще у детей останавливается дыхание, а не сердце. В отличие от взрослых людей, у которых сердце останавливается в результате ИБС с фибрилляцией желудочков или желудочковой тахикардией, у детей внезапная, непредвиденная и нетравматическая остановка сердца бывает редко. У подростков остановка сердца может произойти во время усиленных упражнений и быть следствием известной ранее болезни (например, до или после операции при врожденном заболевании сердца) или неизвестных ранее нарушений (гипертоническая кардиомиопатия, коронарная недостаточность, синдромы удлиненного интервала Q-T, стеноз устья аорты) (см. т. 4, п. 529.6).

Остановка дыхания — более частое явление у детей с хроническими легочными заболеваниями или с острым заболеванием, вызванным шоком или нарушением проходимости дыхательных путей (бокс 122.1). Нарушение дыхания является следствием тяжелой астмы, воспаления легких, синдрома внезапной детской смерти, погружения в воду, травмы, сепсиса, попадания в дыхательные пути инородного тела или аспирации содержимого желудка.

В условиях больницы сердечно-легочный шок обычно начинается с остановки дыхания и часто предсказуем. Апноэ обычно предшествует брадикардии с плохой перфузией; многие больные уже находятся в хроническом, угрожающем жизни состоянии. На первой снятой ЭКГ асистолия выявляется более чем у 50% больных, отсутствие электрических импульсов — примерно у 10%, брадикардия с плохой перфузией — у 25% и фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия — примерно у 15%. Чем старше пациент, тем выше вероятность фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии.

Для оказания экстренной помощи в каждом отдельном случае нужно понимать механизм заболевания, иметь представление о непосредственной физиологической угрозе, которую оно представляет, и знать методы лечения. Множество факторов вносит свой вклад в нестабильность младенцев

◆ Бокс 122.1. Экстренные случаи нарушения дыхания

Обструкция верхних дыхательных путей

У ребенка явное расстройство дыхания — стридор или выдвинутый подбородок и слюнотечение.

Не вводите инструменты в дыхательные пути до полного приготовления к немедленной интубации. Это особенно опасно, если предполагается воспаление надгортанника и бактериальный трахеит или инородное тело.

Боковая рентгенограмма шеи может показать расширенный надгортанник или инородное тело.

Основная трудность — необходимость избежать раздражения дыхательных путей, которое может привести к их полной обструкции.

Недостаточная проходимость дыхательных путей

Обычно это обострение ранее имевшегося состояния — астмы, муковисцидоза или легочной дисплазии. У больного свистящее дыхание.

Слизь и/или спазм бронхов приводят к захвату воздуха — вдыхаемый воздух легче проходит в альвеолы, чем выходит из них. В результате дистальные дыхательные пути и альвеолы наполняются газом и нарушается эффективный обмен. Возможен пневмоторакс.

В экстремальных случаях астма или бронхолит могут привести к фатальному исходу.

Необходимая терапия: кислород, бронходилататоры (аэрозоли или внутривенное введение препаратов), кортикостероиды (отложенный эффект), релаксация и реанимация.

Воспаление легких

Нарушение газового обмена вследствие поражения альвеол обычно из-за недостатка сурфактанта и накопления жидкости в альвеолах.

Терапия: кислород, антибиотики, при тяжелом заболевании — ИВЛ.

При заболевании паренхимы повышается тенденция к образованию внутрилегочного шунта и усилению гипоксии.

Воспаление легких становится угрожающим жизни, если поражен большой объем легких.

Особенно опасен инфаркт легких в связи с тромбозом их сосудов при серповидноклеточной анемии.

и детей (бокс 122.2). Дети с рецидивами угрожающей жизни болезни (например, припадки, астма, сердечная аритмия) должны быть очень осторожны, чтобы свести к минимуму риск этой угрозы. Родительские бдительность и предвидение потенциальной опасности могут предотвратить травму и смерть (см. гл. 115).

◆ Бокс 122.2. Факторы физиологической нестабильности новорожденных

Температура

У новорожденных тонкая кожа (нагревается от чистой энергии) и недоразвитый гипоталамический контроль. У них отсутствуют эффективные нервные механизмы контроля температуры тела (например, дрожание), поэтому они находятся под сильным влиянием окружающей температуры.

Потребность в жидкости

Тонкая кожа сильнее потеет. Содержание жидкости в организме новорожденных (75–80%) выше, чем у взрослых, почки недостаточно реабсорбируют электролиты, и младенцам требуется пропорционально больше жидкости на единицу массы тела, чем взрослым.

Дыхательные пути

Дыхательный путь короткий и узкий; сопротивление воздуху обратно пропорционально длине радиуса в 4-й степени, поэтому небольшое количество слизи может серьезно препятствовать движению воздуха; хрящи гортани и трахеи мягче, чем у взрослых, легче подвергаются коллапсу и вызывают обструкцию дыхательные пути.

Минутный объем сердца

Пульс — основной механизм изменения минутного объема сердца.

Обмен глюкозы

У новорожденных запасы гликогена ничтожны и низка способность мобилизовать жиры; гипогликемия у них развивается легче, чем у взрослых, поскольку она зависит от поступления экзогенной глюкозы.

Принципы работы персонала службы НМП должны позволять в интересах пациента воздерживаться от начала реанимации или останавливать ее, когда усилия тщетны. Многие хронически больные дети, лечившиеся дома или в больнице, нередко поступают в отделения НМП с предписанием или другим документом, указывающим на нежелательность реанимации. Прервать реанимацию или отказаться от нее на основании таких документов может быть трудно, если в обществе нет доверия к службе НМП.

Угрожающие жизни экстренные случаи и состояния, предшествующие остановке жизнедеятельности у детей

Жизни детей наиболее часто угрожают респираторные (см. гл. 122.3, 123), сердечные (см. т. 4, гл. 528–538) и неврологические (см. т. 4, гл. 446) за-

болевания. Жизнь детей подвергается риску также при острой недостаточности печени (см. гл. 165), почек (см. т. 5, гл. 666) и надпочечников (см. гл. 165). Установление причины недостаточности различных органов требует значительного времени, но лечение физиологически нестабильных детей нужно начинать немедленно.

Определение и оценка физиологической нестабильности. Должен быть простой и унифицированный подход для быстрой и эффективной оценки детей, которые находятся в тяжелом состоянии. *Обследование* начинается с определения степени оживленности ребенка (включая его реакцию на стимулы), спонтанной вокализации или движений, мышечного тонуса. Для этого задают вопрос: «Ты в порядке?», после чего определяют *жизненно важные* (табл. 122.1) и другие основные показатели.

Таблица 122.1

Жизненно важные показатели в разном возрасте

Возраст	Пульс (уд./мин)	АД (мм рт. ст.)	Дыхание (вдох/мин)
Недоношенный новорожденный	120–170 ¹	55–75/35–45 ²	40–70 ³
0–3 мес.	100–150 ¹	65–85/45–55	35–55
3–6 мес.	90–120	70–90/50–65	30–45
6–12 мес.	80–120	80–100/55–65	25–40
1–3 года	70–110	90–105/55–70	20–30
3–6 лет	65–110	95–110/60–75	20–25
6–12 лет	60–95	100–120/60–75	14–22
12* лет	55–85	110–135/65–85	12–18

¹ Во сне пульс у младенцев может значительно снижаться, но если перфузия сердца сохраняется, никакого вмешательства не требуется.

² Манжета для измерения АД должна охватывать примерно $\frac{2}{3}$ руки; при слишком маленькой манжете можно получить ложно завышенный результат, а при слишком большой — ложно заниженный.

³ Многим недоношенным младенцам требуется ИВЛ, поэтому частота их спонтанного дыхания имеет меньшее значение.

Пульс и ЧСС. Многие спасатели-непрофессионалы не умеют точно определять пульс у пострадавшего ребенка. Медики и родители хронически больных детей, обученные прощупывать пульс, должны с этого начинать оценку состояния больного (табл. 122.2). Непрофессиональные спасатели должны проверить другие признаки нормальной циркуляции (дыхание, подвижность, кашель, цвет кожи), но не пульс. При остановке дыхания у де-

тей до 8 лет или у травмированных, спасенных из воды, после передозировки лекарства или в силу других причин реанимацию нужно начинать еще до обращения в службу НМП (*быстрое сообщение по телефону*). У детей до 8 лет или детей с заболеванием сердца в анамнезе или внезапно потерявших сознание во время физических упражнений возможна дефибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия. В этих случаях нужно *немедленно позвонить* в НМП, чтобы как можно скорее провести дефибрилляцию. Во многих общественных организациях (торговые пассажи, аэропорты, институты) имеются автоматические наружные дефибрилляторы, с помощью которых можно быстро восстановить ритм сердца у любого ребенка старше 8 лет.

Таблица 122.2

Компрессия груди: соотношения при ИВЛ

	Новорожденные	1–8 лет	Старше 8 лет
Частота компрессии	120	По крайней мере 100	100
Отношение компрессия/вентиляция ¹	3:1	5:1	15:2 ²
Определение пульса ³	Пупочная артерия	Плечевая артерия	Сонная артерия

¹ ИВЛ проводится без прерывания компрессии груди. Процессы несинхронны.

² При интубации — 5:1.

³ Если спасатели не профессионалы, определять пульс не надо — это задержит сердечно-сосудистую реанимацию. Такие спасатели должны оценивать признаки циркуляции: цианоз, дыхание, кашель и подвижность.

Если пульс у ребенка не укладывается в физиологические параметры, то можно предполагать нарушение минутного сердечного выброса. Частый пульс (суправентрикулярная тахикардия или желудочковая тахикардия) может быть обусловлен значительным снижением ударного объема сердца, что приводит к плохой перфузии и увеличению скорости (см. т. 4, гл. 529). Сердечная недостаточность может развиваться в результате отека легких (см. п. 122.3 и т. 4, гл. 495). Брадикардия также может предшествовать остановке сердца (см. т. 4, гл. 529). С другой стороны, изменение пульса может отражать соответствующую физиологическую реакцию (синусовая тахикардия) и не обязательно указывает на серьезную патологию сердца. Синусовую тахикардию можно отличить от суправен-

трикулярной тахикардии по данным анамнеза и наличию положительного зубца *P* в отведениях I и aVF, при суправентрикулярной тахикардии может регистрироваться отрицательный зубец *P* в отведениях II, III и aVF. При синусовой тахикардии пульс у младенцев обычно меньше 220 уд./мин, а у детей меньше 180 уд./мин. Суправентрикулярная тахикардия внезапно начинается и внезапно прекращается; ее можно остановить вагусными процедурами (Вальсальвы, пузырь с холодной водой на лицо, надавливание на сонную артерию), внутривенным введением аденозина или синхронизированной кардиостимуляцией электрошоком (0,5–1 Дж/кг).

Артериальное давление. Чаще всего АД измеряют по методу Короткова, но автоматические устройства типа «Динамап» позволяют повторно определять АД с коротким интервалом (см. т. 4, гл. 538). Определение АД помогает выявить плохую перфузию, так как при ней нижний предел систолического АД ниже 60 мм рт. ст. у новорожденных, ниже 70 мм рт. ст. у младенцев от 1 мес. до 1 года, ниже 70 мм рт. ст. + 2 × возраст у детей 1–10 лет и ниже 90 мм рт. ст. после 10 лет.

Перфузия органов. При адекватном минутном объеме сердца кожа хорошо перфузируется (в центре и в конечностях). Перфузию кожи можно определить по ее температуре и по времени наполнения капилляров (время, требующееся для восстановления цвета участка кожи после его побледнения в результате надавливания). В норме время наполнения капилляров составляет 2 с или менее; однако при низкой температуре окружающей среды возможно сужение сосудов и соответственное увеличение времени наполнения капилляров. Пульсоксиметрия предназначена для определения насыщения гемоглобина кислородом. Поскольку для получения надежных результатов измерения требуется адекватная перфузия, наличие сильного сигнала указывает на хорошую периферическую перфузию.

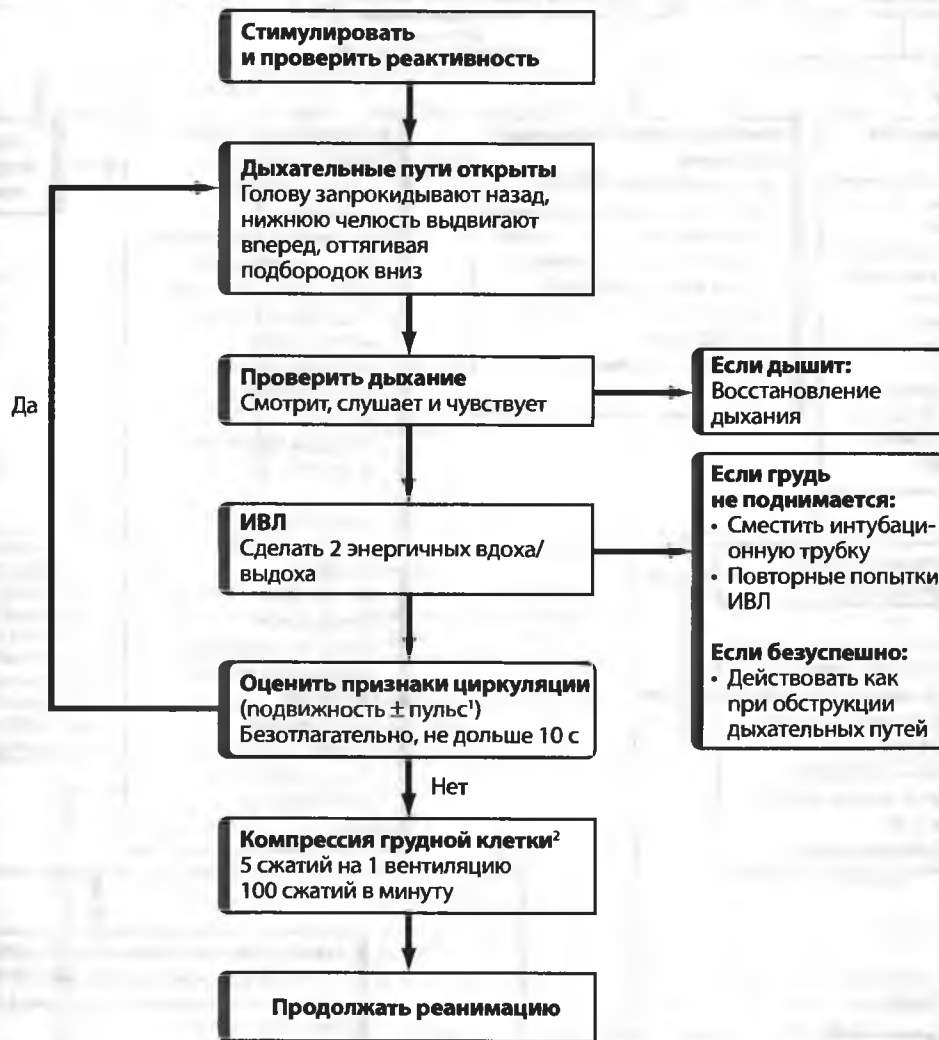
Температура тела. Пределы нормальной температуры тела у людей постоянны в течение всей жизни. Недоношенным новорожденным и доношенным в первые месяцы жизни трудно поддерживать нормальную температуру тела, если они остаются раскрытыми при низкой температуре окружающей среды. При инфекции температура тела у них повышается.

Усилия при дыхании и газовый обмен. *Сокращение* мышц грудной клетки и шеи и *раздувание*

ноздрей при вдохе являются признаками аномально больших усилий, требующихся для вдоха. Стоны и похожие на плач звуки при выдохе обусловлены накоплением положительного давления для поддержания возможностей альвеол. У ребенка с неадекватной оксигенацией наблюдается **цианоз** (синий или серый цвет кожи и слизистых оболочек) (см. т. 4, гл. 458 и 460). Хотя наблюдение за

усилием ребенка при дыхании предоставляет полезную информацию о респираторной недостаточности, газовый анализ артериальной крови позволяет более точно оценить обмен респираторных газов (см. гл. 117 и т. 4, гл. 460) и выявить лактацидоз, обусловленный плохой перфузией.

Сердечная аритмия (см. т. 4, гл. 529). Нарушение ритма пульса и сердцебиения часто наблюдает-



¹ Следит за пульсом медицинский специалист, но не непрофессионал.

² Продолжать восстанавливать дыхание и СЛР, как указано. Как можно скорее обратиться в местную или региональную службу НМП (какая ближе), объяснив существующую угрозу остановки сердца.

Рис. 122.1. Протокол первичной сердечно-легочной реанимации (алгоритм BLS — basic life support) у детей (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric basic life support, part 9. Circulation 2000; 102: 1–253)

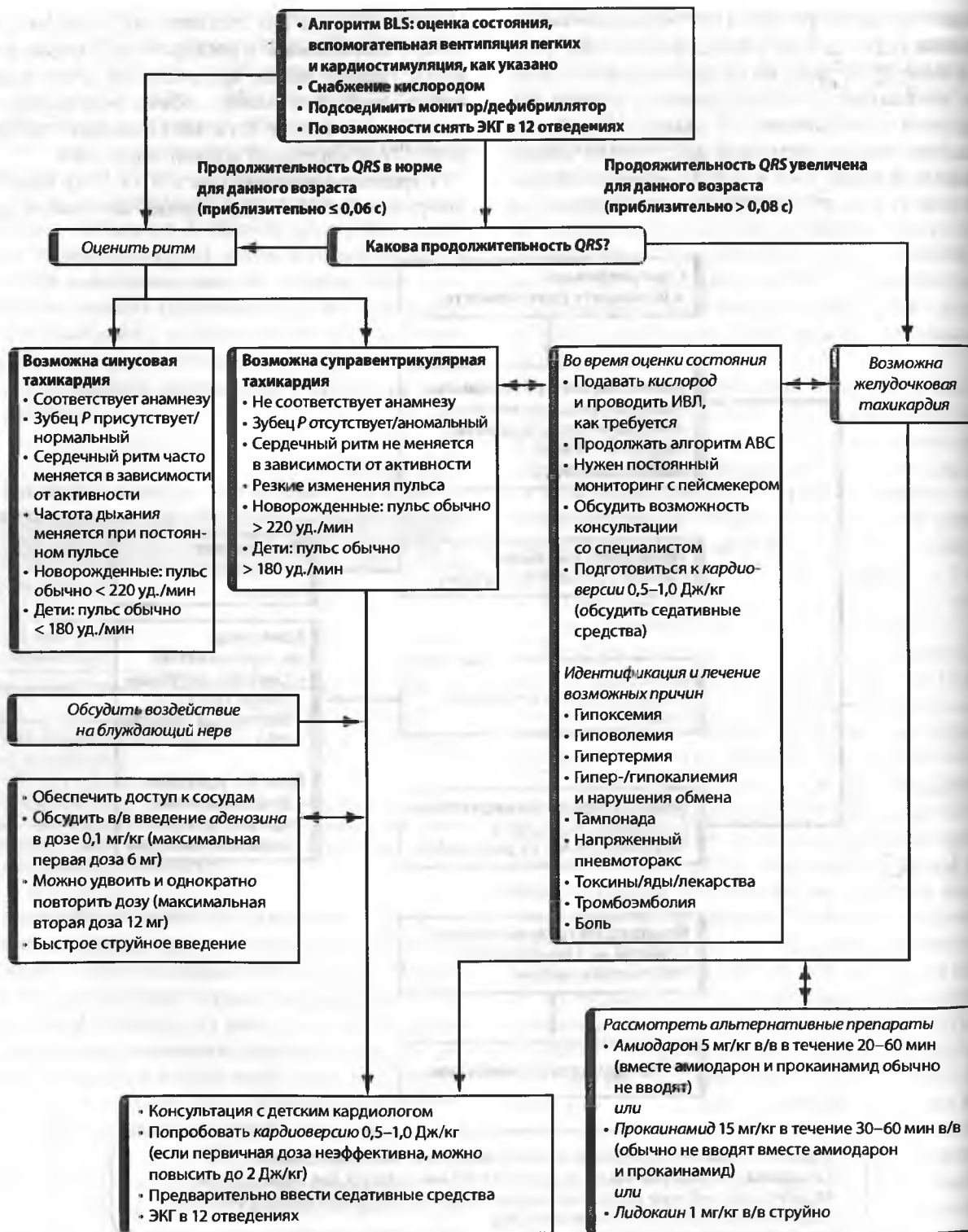


Рис. 122.2. Протокол неотложной реанимации (PALS — pediatric advanced life support) грудных и более старшего возраста детей при тахикардии и адекватной перфузии (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, Part 10. Circulation 2000; 102: 1–291)

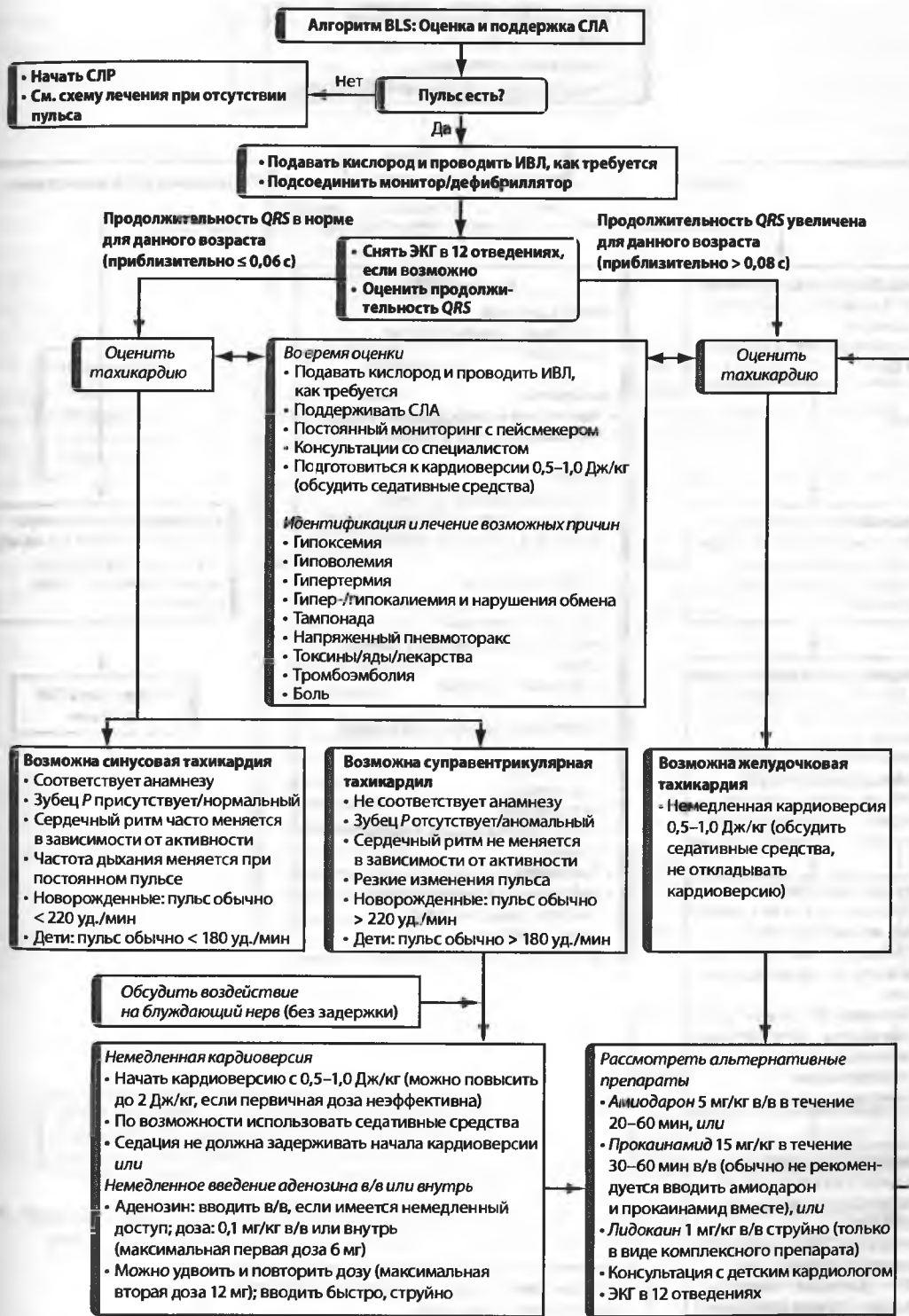


Рис. 122.3. Протокол неотложной реанимации при тахикардии (PALS) с плохой перфузией у новорожденных и детей (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association: Pediatric life support, Part 10. Circulation 2000; 102: 1–291):

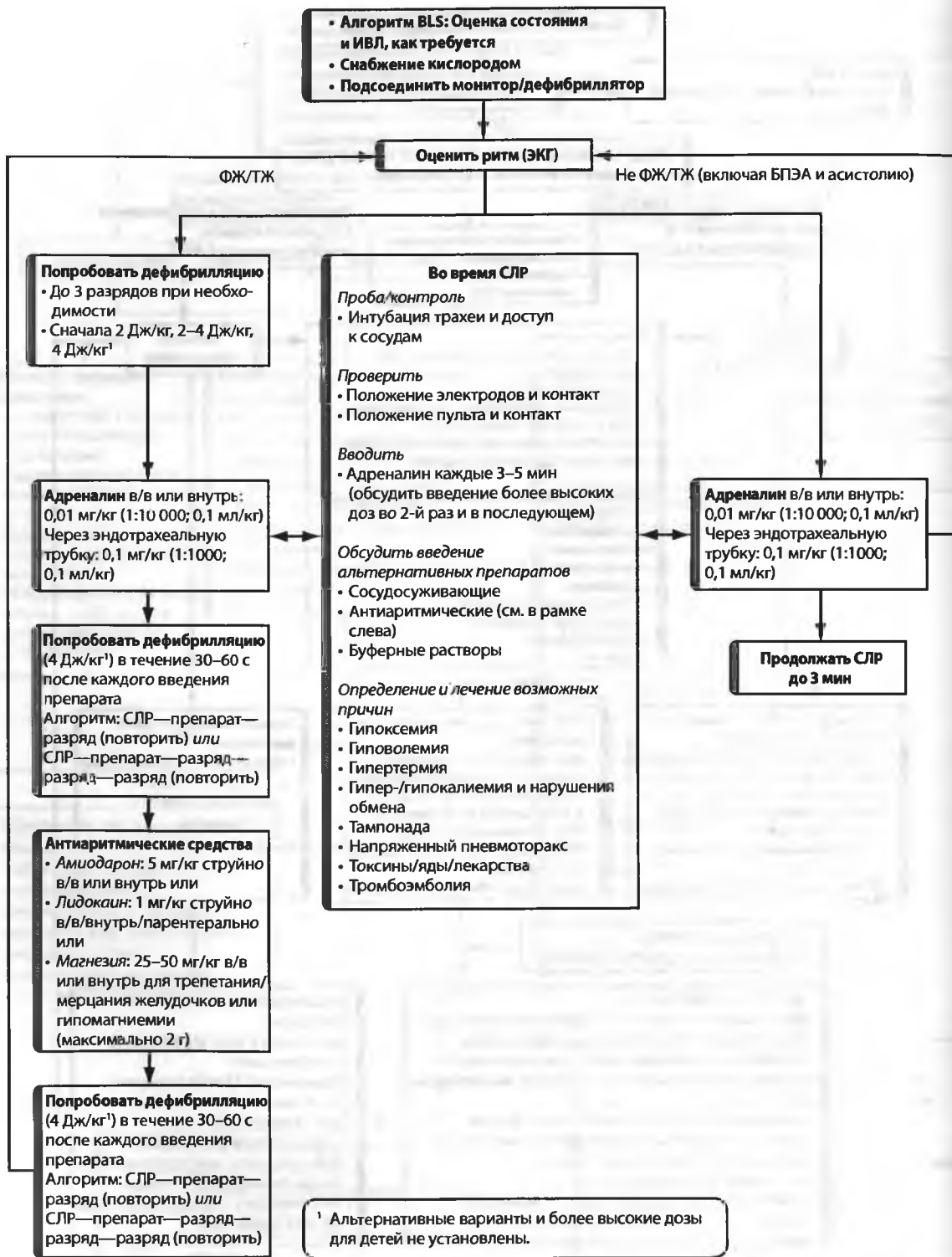


Рис. 122.4. Протокол неотложной реанимации (PALS) при остановке сердца (отсутствие пульса) (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, Part 10. Circulation 2000; 102: 1–291);

БПЭА — беспульсовая электрическая активность; ФЖ — фибрилляция желудочков; ТЖ — тахикардия желудочков

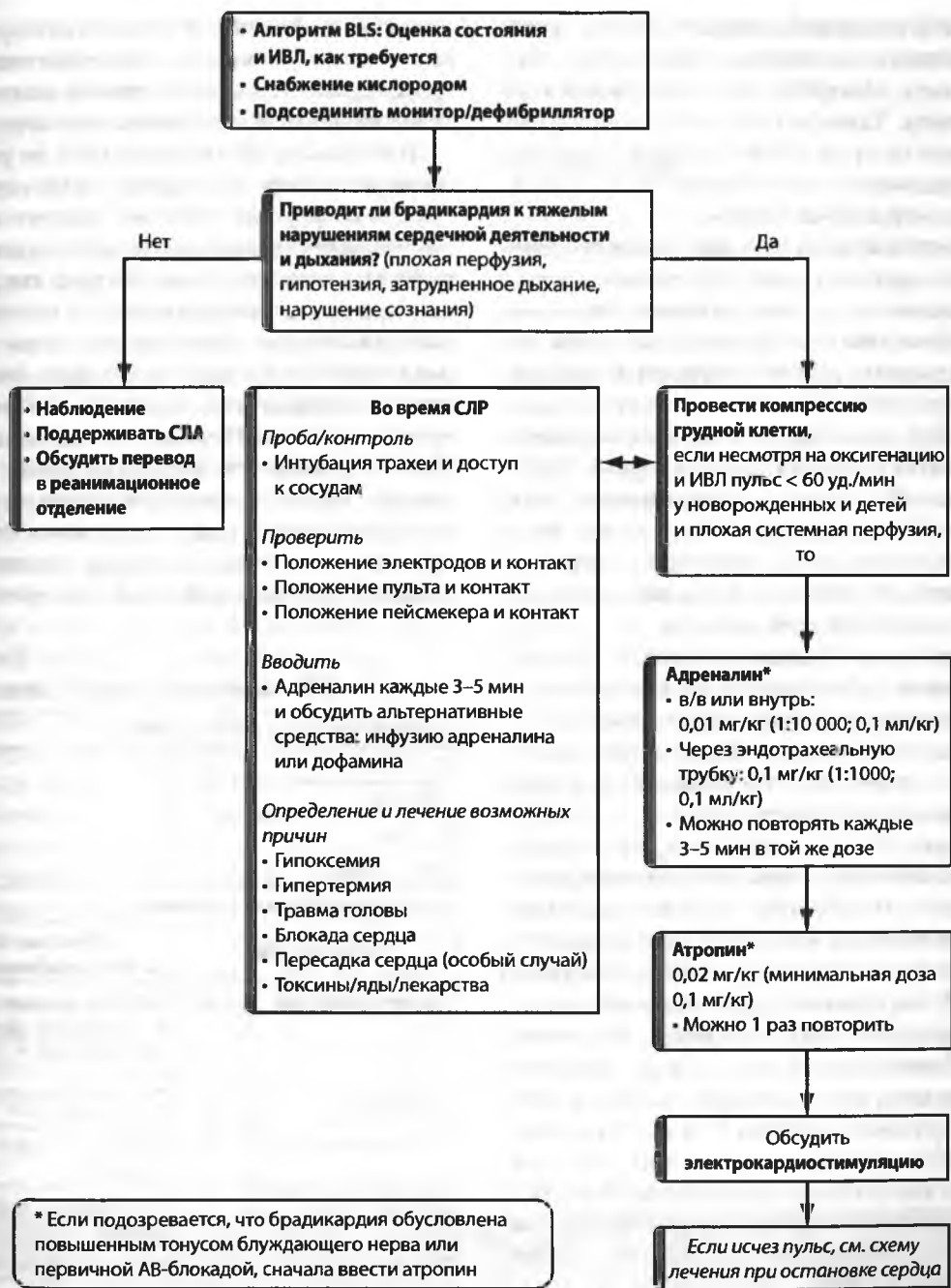


Рис. 122.5. Протокол неотложной реанимации (PALS) при брадикардии (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association: Pediatric life support, Part 10. Circulation 2000; 102: 1-291):

СЛА — сердечно-легочная активность; в/к — внутрикостно

ся у детей, в большинстве случаев оно преходяще и считается нормой. Жизни детей чаще угрожают брадикардия или асистолия, а не желудочковая фибрилляция, которая более характерна для взрослых

и подростков. Число детей с нарушением сердечного ритма возрастает, они все чаще выживают после хирургической операции по поводу врожденных аномалий сердца. Аномальный сердечный ритм мо-

жет проявляться в виде неожиданного коллапса, одышки, тахипноэ, тахикардии, учащенного аритмичного пульса, обморока, головокружения или (редко) ангины. Тахиаритмия или брадикардия в начале может не представлять опасности для пациента, но становится симптоматичной, если влияют на минутный выброс сердца.

Диагностика и лечение специфических нарушений сердечного ритма у детей обсуждаются в т. 4, гл. 529. При *асистолии, симптоматической тахикардии и брадикардии* необходима реанимация, поэтому эти состояния требуют быстрого распознавания и вмешательства. Персонал в поликлиниках, клиниках и больницах должен быть подготовлен для лечения этих сложных ситуаций (рис. 122.1–122.5). *Нарушение баланса электролитов* также может привести к угрожающей жизни аритмии (см. гл. 110). Особому риску подвержены дети, потерявшие значительное количество жидкости или получавшие диуретики или дигоксин.

Изменения кровообращения в легких. При разных врожденных заболеваниях сердца и некоторых физиологических нарушениях повышается сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения, что приводит к гипертензивным кризам в нем и риску тяжелой гипоксии (см. т. 4, гл. 527).

Оценка метаболического статуса. Ацидоз и гипогликемия являются важными острыми дестабилизирующими метаболическими нарушениями. Причины, последствия и лечение респираторного, метаболического и смешанного *ацидоза* обсуждались в гл. 120. Определение содержания кислорода в крови центральной вены (содержание кислорода в смешанной венозной крови — SvO_2), особенно в крови, определяемой с помощью вставленного в легочную артерию катетера Свана–Ганца, помогает оценить адекватность тканевой перфузии и увеличение анаэробного метаболизма. Аномально низкое содержание кислорода в венозной крови по сравнению с артериальной предполагает плохое снабжение тканей кровью, что приводит к увеличенной экстракции кислорода и метаболическому ацидозу. Если же содержание кислорода в венозной крови аномально высокое, то либо кровь доставляется к тканям слишком быстро (высокий минутный объем сердца), в результате чего количество экстрагируемого кислорода из капиллярной крови ниже нормы, либо происходит аномальное смешивание венозной и артериальной крови около сердца и крупных сосудов, либо ткань более нежиз-

неспособна. Анализ специфических органических кислот в крови и моче пациента при подозрении на врожденный порок может помочь диагностировать лежащее в основе метаболическое нарушение.

В современных руководствах по реанимации подчеркивается, что натрия гидрокарбонат или другой буферный агент не следует вводить до восстановления дыхания, пульса и адекватной периферической перфузии. Натрия гидрокарбонат показан при симптоматической гиперкалиемии, гипермагниемии, интоксикации некоторыми трициклическими антидепрессантами или при негативных последствиях воздействия блокаторов натриевых каналов. Рутинное его введение во время СЛР не одобряется, поскольку может быть опасным. Возможность введения натрия гидрокарбоната следует иметь в виду при наличии тяжелого метаболического ацидоза, подтвержденного газовым анализом артериальной крови, или при длительной

Таблица 122.3

Шкала глубины комы Глазго

Открытие глаз (всего 4 пункта)			
Спонтанное	4		
На голос	3		
На боль	2		
Не открывает	1		
Устный ответ (всего 5 пунктов)			
Старшие дети		Новорожденные и дети младшего возраста	
Ориентированный	5	Соответствующие слова, улыбается, фиксирует внимание и понимает	5
Спутанный	4	Утешаемый плач	4
Несоответствующий	3	Постоянно раздраженный	3
Неразличимый	2	Беспокойный, возбужденный	2
Никакого ответа	1	Никакого ответа	1
Двигательная реакция (всего 6 пунктов)			
Слушается	6		
Локализует боль	5		
Отстраняется	4		
Сгибание	3		
Разгибание	2		
Реакция отсутствует	1		

Teasdale G., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet 1974; 2: 81; с изменениями.

реанимации, когда его вводят через каждые 10 мин во время остановки сердца.

Гипогликемия определяется как низкий уровень глюкозы в крови, что приводит к нарушению продукции энергии (см. гл. 140 и т. 1, п. 47.2). Функция мозга зависит от адекватного уровня глюкозы и требует постоянного ее поступления для поддержания потребляющей энергию мозговой активности. Гипогликемия характеризуется слабостью и сонливостью и может привести к судорогам и коме. Срочные меры обычно заключаются во внутривенной инфузии глюкозы (250–500 мг/кг в течение 1–2 мин; наличие гипогликемии следует подтвердить, если это не задержит лечение).

Оценка функции ЦНС. Состояние ЦНС оценивается на основании анамнестических данных и физического обследования, которые могут выявить возможные травмы, воздействие токсичных или лекарственных агентов, припадки, ишемию или признаки какого-либо внутричерепного нарушения (кровоизлияние, опухоль, абсцесс, мальформация сосудов). В табл. 122.3 и 122.4 приведены основные критерии, универсально используемые для характеристики неврологического статуса, и их балльная оценка. Проверяют периодически для определения признаков улучшения или прогрессирования болезни.

Шкала глубины комы Глазго. Хотя ШГКГ не нашла признания в качестве прогностической системы для новорожденных и маленьких детей, как это имеет место у взрослых людей, эта шкала широко используется для оценки больных детей с измененным уровнем сознания, особенно перенесших травму головы (см. табл. 122.3). Она позволяет быстро оценить функцию коры головного

мозга. Больные с общим баллом по ШГКГ, равным 8 или ниже, требуют интенсивного лечения, включая ИВЛ и мониторинг ВЧД.

Реанимация

Целью детской реанимации является поддержание оксигенации и перфузии на необходимом уровне во всем организме, в то время как предпринимаются попытки стабилизации состояния и восстановления гомеостаза. Мероприятия должны проводиться в определенном порядке, начиная с сердечно-легочной активности: дыхательные пути, дыхание и циркуляция (см. т. 1, гл. 5 и рис. 122.1). Помимо заботы о дыхании, понятие активность включает также проверку реактивности («Ты в порядке?»), приведение в действие службы НМП и предвидение ситуаций высокого риска, таких как травма, респираторный дистресс-синдром или обострение хронических, угрожающих жизни состояний. Предвидение является ключевым моментом в предупреждении остановки сердца и дыхания.

Здоровье многих детей после реанимации в значительной степени восстанавливается. У детей, госпитализированных в остром, угрожающем жизни состоянии, часто происходит спонтанное возобновление циркуляции. Дети, у которых во время остановки дыхания сохраняется пульс, имеют наибольший шанс выжить после короткой СЛР. У большинства выживших не наблюдается никаких неврологических изменений по сравнению с их состоянием до остановки дыхания. Если больной поступает в больницу с асистолией или на прогрессирующей стадии хронического заболевания до оказания ему НМП, шансы успешной реанимации резко снижаются.

Таблица 122.4

Клиническая градация энцефалопатии

Клиническая стадия				
1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Сонливый	Агрессивный	Коматозный	Коматозный	Коматозный
Слушается приказов	Не всегда слушается приказов	Иногда реагирует на приказы	Реагирует только на боль	Не реагирует на боль
Зрачки реактивные	Зрачки инертные	Временами девиация глаз	Слабая реакция зрачков	Реакция зрачков отсутствует
Дыхание нормальное	Возможно гиперпноэ	Нерегулярное дыхание	Очень нерегулярное дыхание	Необходима ИВЛ
Нормальный мышечный тонус	Непостоянные рефлексы	Декортикация	Децеребрация	Отсутствие сухожильных рефлексов — адинамия

Поддержка дыхания. Если в дыхательные пути не попало инородное тело, но ребенок самостоятельно не дышит, следует немедленно предпринять меры для восстановления дыхания. Непроходимость дыхательных путей у не отвечающего на вопросы ребенка часто вызывает западание языка. Нужно попытаться открыть дыхательные пути (запрокинуть голову назад/поднять подбородок или отвести челюсть, если шейный позвонок нестабилен) и посмотреть, начинаются ли экскурсии грудной клетки, а заодно проверить, нет ли постороннего тела, и, прислушиваясь к звукам дыхания из носа и рта, проверить, выходит ли выдыхаемый воздух (рис. 122.6 и 122.7). Это нужно проделать меньше чем за 10 с. Если видно инородное тело, его нужно удалить; если инородного тела сначала не видно, но его присутствие подозревается, нужно поднять язык и челюсть. Если дыхание у пациента восстанавливается спонтанно, его нужно повернуть



Рис. 122.6. Открытие дыхательных путей запрокидыванием головы назад и поднятием подбородка. Одной рукой запрокидывают голову, вытягивая шею. Указательным пальцем другой руки спасатель отводит нижнюю челюсть, поднимая подбородок. При подозрении на повреждение шейного позвонка голову запрокидывать не следует (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)

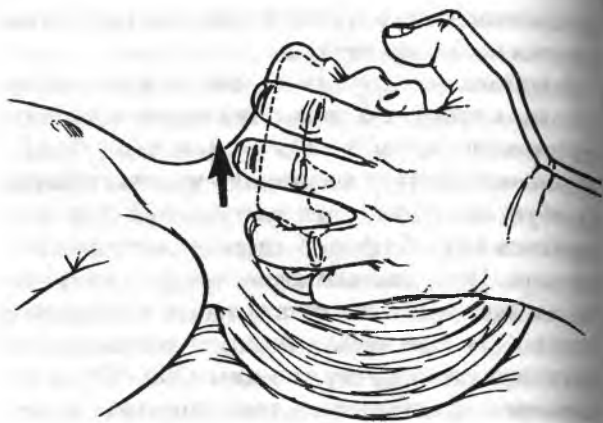


Рис. 122.7. Комбинированный способ отведения челюсти и стабилизации позвоночника у ребенка при травме (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)

на бок, так, чтобы голова была повернута на бок для полного восстановления дыхания (если ИВЛ проводится на месте происшествия).

ИВЛ можно провести путем дыхания *рот в рот* или *рот в нос*, либо с помощью маски, помещенной на рот и нос пациента, и дыхания *изо рта в маску*, либо с помощью *дыхательного мешка* (рис. 122.8 и 122.9). При успешной ИВЛ начинаются экскурсии грудной клетки и исчезает цианоз. Выдыхаемый воздух содержит 16–17% кислорода, что соответствует давлению альвеолярного кислорода 80 мм рт. ст. у пациента. Если принятые меры не обеспечивают адекватного доступа воздуха, убедитесь, что дыхательные пути пациента свободны и плотно закрыты ртом спасателя. Если это так, то необходима эндотрахеальная интубация. Показанием для нее служат апноэ, потеря контроля дыхания ЦНС, непроходимость дыхательных путей, несмотря на предпринятые меры, усиленная энергия, необходимая для дыхания, что может привести к обмороку, необходимость ПДКВ или высокого пика давления на вдохе (ПДВ), слабые защитные рефлексы дыхательных путей, действие седативных средств или паралич. При интубировании правильное положение трубки проверяется по звукам дыхания и расширению грудной клетки, проводится немедленный анализ выдыхаемого углекислого газа с помощью колориметрического прибора, помещенного около эндотрахеальной трубки (ЭТТ). Правильное положение ЭТТ наиболее надежно определяется по выдыхаемому CO_2 при перфузии.



Рис. 122.8. ИВЛ у ребенка. Рот спасателя накрывает рот и нос ребенка, как бы запечатывая их. Одной рукой спасатель запрокидывает голову ребенка, а другой рукой поднимает его челюсть. Не следует запрокидывать голову, если у ребенка имеется травма головы или шеи (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)



Рис. 122.9. ИВЛ у ребенка. Рот спасателя закрывает рот ребенка. Правая рука поддерживает голову ребенка запрокинутой, а большой и указательный пальцы левой руки зажимают нос ребенка (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)

Ниже приведена простая формула для выбора подходящего размера ЭТТ:

$$\text{Размер ЭТТ без манжеты (мм)} = 16 + \frac{\text{Возраст (годы)}}{4}$$

Параметры дыхания должны соответствовать указанным в табл. 122.2.

Для ИВЛ на месте происшествия применение подходящего дыхательного мешка надежнее, чем повторные попытки эндотрахеальной интубации не имеющим соответствующего опыта человеком. Дыхательные пути у детей отличаются от таковых у взрослых: они меньше, ближе расположены, труднее поддаются визуализации и более склонны к подвязочному стенозированию слизи.

Аспирацию инородного тела следует всегда предполагать при внезапном респираторном дистрессе (см. т. 4, гл. 473) или если у младенца либо ребенка, находящегося без сознания в состоянии апноэ, при первых попытках ИВЛ грудная клетка не поднимается. При подозрении на частичную обструкцию дыхательных путей инородным телом у ребенка, находящегося в сознании, ребенку можно позволить спонтанно кашлять, пока кашель не становится неэффективным (или беззвучным),

а респираторный дистресс и стрidor увеличиваются или если ребенок теряет сознание. В этом случае дыхательные пути открывают, запрокидывая голову/поднимая подбородок, и начинают ИВЛ. При отсутствии успеха меняют положение и повторяют попытку вентиляции. Если дыхание не восстанавливается, надо попытаться удалить инородное тело. У младенцев до 1 года применяют комбинацию 5 ударов по спине и 5 надавливаний на грудь (рис. 122.10). Инородное тело удаётся удалить, когда оно видно. Если же его не видно, повторяют вентиляцию. Если она опять не приносит успеха, меняют положение головы ребенка и снова пытаются проводить ИВЛ. Если дыхание не восстанавливается, повторяют серию ударов по спине и надавливаний на грудь.

Находящемуся в сознании ребенку старше 1 года проводят серию из 5 надавливаний на живот (метод Хеймлиха) в положении сидя или стоя (рис. 122.11). Если ребенок без сознания, то это делается в положении лежа (рис. 122.12). После надавливаний на грудь, проверяют наличие инородного тела в дыхательном пути, которое, если оно видно, следует удалить. Если его не видно, меняют положение головы ребенка и повторяют ИВЛ. Если



Рис. 122.10. Удары по спине (*вверху*) и надавливание на грудь (*внизу*) с целью удаления инородного тела из дыхательного пути новорожденного (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)

ничего не получается, снова меняют положение головы и повторяют вентиляцию. Если по-прежнему нет успеха, повторно применяют метод Хеймлиха.

Реанимация сердечно-сосудистой системы. После начала ИВЛ необходимо восстановление циркуляции, чтобы снабжать ткани кислородом (рис. 122.13–122.15). Спасатели-непрофессионалы оценивают состояние циркуляции, не определяя пульса, это делают медицинские работники или обученные родители (см. табл. 122.2). Если нет пульса или он реже 60 уд./мин при плохой перфузии, следует провести компрессию грудной клетки, не прерывая вентиляцию. Эффективность компрессии определяется по появлению пальпируемого пульса. Частота надавливания на грудную клетку зависит от возраста и размеров пациента (см. табл. 122.2). При компрессии маленьких детей и новорожденных два больших пальца кладут на тело грудины и обеими руками охватывают грудную клетку, или двумя пальцами надавливают на грудину, или дер-



Рис. 122.11. Надавливания на живот сидящему или стоящему находящемуся в сознании ребенку (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)



Рис. 122.12. Надавливания на живот ребенку, находящемуся в положении лежа в сознании или без сознания (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)



Рис. 122.13. Компрессия сердца. *Вверху:* ребенок лежит навзничь на ладони спасателя. *Внизу:* СЛР, когда грудного или маленького ребенка держат на руке. Голова находится на одном уровне с туловищем (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)

жат ребенка навзничь на колене. Чтобы достичь максимальной эффективности компрессии, ребенка кладут на спину на подставку для массажа сердца, если она есть. Периодически реанимацию прерывают для проверки возможного спонтанного восстановления сердечных сокращений, пульса и дыхания. Если реанимация не приводит к восстановлению дыхания и сердечной деятельности, медицинская бригада должна решить, продолжать ли усилия или прекратить реанимацию. Если решают продолжать, хотя спонтанные пульс и дыхание отсутствуют, следует провести интубацию, открыть доступ к сосудам и начать введение реанимационных препаратов. При реанимации ребенка без

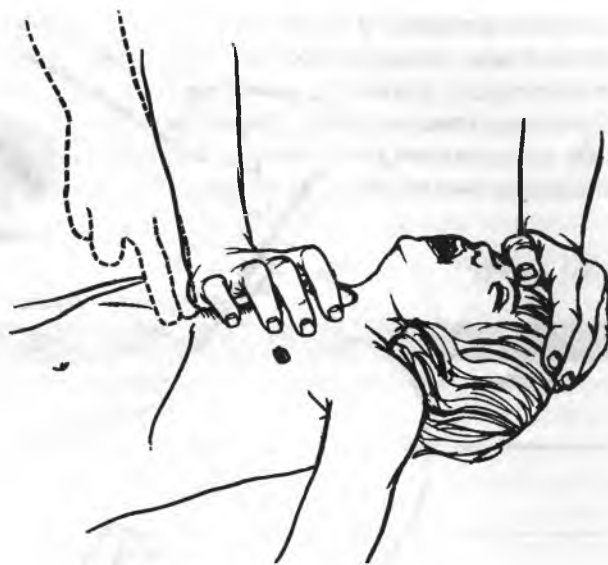


Рис. 122.14. Положение рук при компрессии грудной клетки ребенка. Другой рукой спасатель поддерживает голову ребенка для облегчения дыхания (Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Pediatric life support, part 5. JAMA 1992; 268: 2251)



Рис. 122.15. Техника компрессии при обхвате грудной клетки ребенка большими пальцами сцепленных рук (два спасателя) (Из: Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittee, American Heart Association. Circulation 2000; 102: 1-253)

пульса непосредственно на месте происшествия, если оказывается под рукой автоматический наружный дефибриллятор, его можно использовать у детей старше 8 лет при фибрилляции желудочков.

Интубация и ИВЛ. В принципе, если ребенок в сознании, интубацию можно провести без приме-

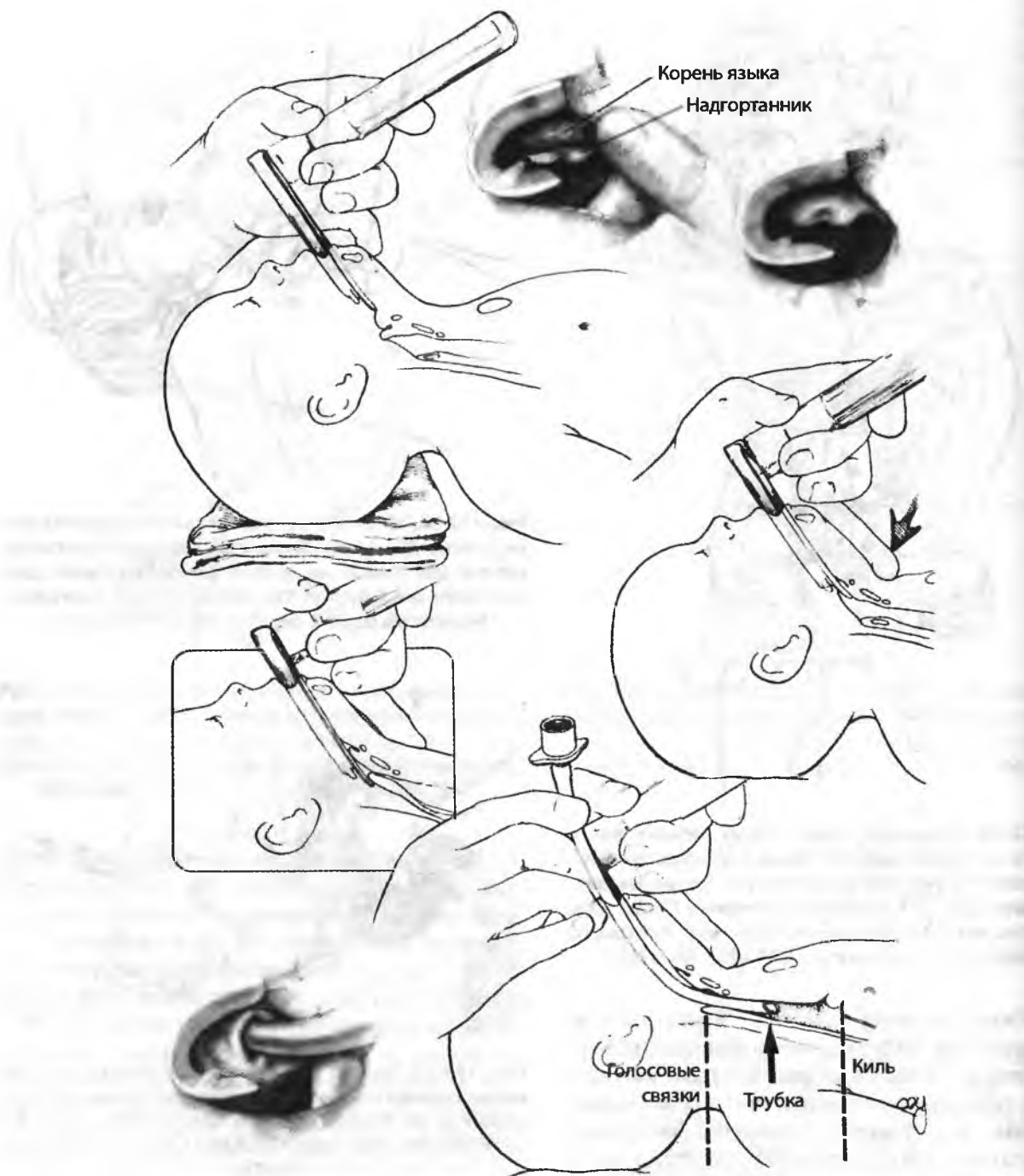


Рис. 122.16. Техника интубации (Textbook of Pediatric Emergency Medicine. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1983. — P. 1250)

нения седативных средств, аналгезии или паралича, однако аналгезия рекомендуется для снижения метаболического стресса (см. гл. 130). Новорожденных в возрасте до 1 мес. или старше следует

предварительно подготовить, введя им седативные средства, анальгетики или миорелаксанты, если ситуация не требует неотложных мер (апноэ, асистолия, отсутствие реактивности) и введение лекарств

может вызвать недопустимую задержку. Техника интубации показана на рис. 122.16.

Контролируемую интубацию следует проводить натошак или желудок пациента надо освободить с помощью назогастральной трубки. На основании данных анамнеза и физикального обследования

нужно уточнить, нет ли у пациента аллергии, свидетельств о необычной анатомии дыхательных путей или риске злокачественной гипертермии, и получить информированное согласие родителей. В распоряжении должны быть необходимое оборудование для интубации, дыхательный мешок для

Таблица 122.5

Быстрая последовательная интубация

Этап	Процедура	Комментарий/объяснение
1	Быстро собранный анамнез и быстрая оценка	Исключить вызывающие аллергическую реакцию препараты; исследовать анатомию дыхательных путей (например, микрогнатия, волчья пасть)
2	Собрать оборудование, медикаменты и т. д.	См. ниже
3	Больной перед оксигенацией	С дыхательным мешком, назальной канюлей, дефлектором
4	Премедикация лидокаином, атропином	Лидокаин снижает до минимума повышение ВЧД при интубации, его можно наносить местно на слизистую оболочку дыхательных путей для местной анестезии. Атропин помогает предупредить брадикардию вследствие манипуляции в верхних дыхательных путях и уменьшает секрецию в них
5	Седация и аналгезия	Седативные средства: <i>Тиопентал</i> (2–5 мг/кг) — очень быстро действует, может вызвать гипотензию <i>Диазепам</i> (0,1 мг/кг) — действует через 2–5 мин, выводится через 30–60 мин или позже <i>Кетамин</i> (2 мг/кг) — действует через 1–2 мин, выводится через 30–40 мин. Может вызвать галлюцинации, если применять отдельно; вызывает повышение ВЧД, секрецию слизи и расширение бронхов Анальгетики: <i>Фентанил</i> : 3–10 мг/кг, можно повторить 3–4 раза. При быстром введении может вызвать ригидность мышц грудной клетки без признаков эффективной вентиляции. Эффект прекращается через 20–30 мин <i>Морфин</i> : 0,05–0,1 мг/кг; эффект может закончиться через 30–60 мин, может привести к гипотензии у больных с гиповолемией
6	Премедикация недеполяризующими паралитическими агентами	Небольшая доза недеполяризующего агента (см. ниже) вводится с целью снижения депполяризующего действия сукцинилхолина, который вводится после него
7	Введение миорелаксантов	Сукцинилхолин в дозе 1–2 мг/кг; сначала вызывает сокращение, а затем расслабление мышц. Однако такая депполяризация может привести к повышению ВЧД и АД. Паралич наступает через 30–40 с и длится 5–10 мин Увеличивается премедикация недеполяризующими миорелаксантами, особенно рокурониумом (1 мг/кг), который оказывает очень быстрое и кратковременное действие. Другие недеполяризующие агенты включают векурониум и панкурониум в дозе 0,1 мг/кг
8	Прием Селлика	Давление на перстневидный хрящ, чтобы закрыть пищевод и предотвратить регургитацию или аспирацию
9	Эндотрахеальная интубация	Эндотрахеальные трубки: подобрать размер, соответствующий возрасту и массе тела ребенка Клиники ларингоскопа: разные клинки Miller или Macintosh Пациент лежит навзничь: шея умеренно вытянута, как при храпе
10	Закрепить трубку, изменить положение в соответствии с рентгенограммой	ЭТТ прикрепляется клейкой лентой к щекам и верхней губе, или лента накладывается на кожу около рта
11	Начать ИВЛ	Изменить положение трубки перед началом вентиляции с положительным давлением, если ЭТТ находится в одном из бронхов, возможна баротравма

вентиляции и поддон для проведения срочной крикотомии. После периода гипероксигенации вводят бензодиазепин (диазепам, мидазолам, лоразепам), затем опиат (фентанил, ремифентанил, морфин) и паралитический агент (векурониум, рокурониум).

Поскольку во многих случаях интубация детей в критическом состоянии безотлагательна, подготовительную стадию часто опускают и сразу приступают к *быстрой последовательной интубации* (БПИ) (табл. 122.5). Цель БПИ — индуцировать анестезию и паралич и быстро завершить интубацию. Это приводит к минимальному повышению ВЧД и АД в отличие от пациентов, находящихся в сознании или под слабым воздействием седативных средств. Поскольку до БПИ обычно не удается освободить желудок, применяют *прием Селлика* (отдавливают перстневидный хрящ назад и прижимают пищевод к позвоночнику), чтобы избежать аспирации содержимого желудка, что вполне возможно при введении ларингоскопа и ЭТТ в глотку и гортань.

В контролируемых условиях можно провести *назотрахеальную интубацию*. Она показана больным в состоянии легкой седации или с тяжелой травмой рта. Введение назотрахеальной трубки менее неприятно, чем *рототрахеальной трубки*, которую проводят вдоль языка, вызывая рвотный рефлекс с задней стенки глотки. Однако назотрахеальная трубка препятствует дренажу носовой пазухи и евстахиевой трубы, что может привести к инфекции пазухи и среднего уха.

Крикотиротомию. Если при закупорке дыхательного пути интубация трахеи оказалась безуспешной, рекомендуется *крикотиротомию-прокол*. Больного кладут навзничь лицом прямо вверх. Прощупывают срединную точку перстнещитовидной мембраны и сквозь нее медленно продвигают вперед под углом около 45° внутривенный катетер размером 14 с иглой-стиллетом. Быстрая аспирация воздуха в шприц, соединенный с катетером, указывает на вход в трахею. В этот момент металлическую иглу-стиллет удаляют, а катетер проталкивают дальше в трахею. Кислород подают через катетер со скоростью 10–15 л/мин. Это поддержит ребенка, даже если у него слабое или вовсе отсутствует спонтанное дыхание, пока планируется дальнейшее надежное обеспечение дыхания. *Хирургическая крикотиротомию* редко бывает необходима, проводится опытным хирургом, за исключением экстренных случаев. Оно включает поперечный

разрез перстнещитовидной мембраны и продвижение большого катетера через разрез в нижнюю часть трахеи. Хотя в принципе операция сходна с проколом перстнещитовидной мембраны, риск кровотечения, обструкции верхних дыхательных путей и пневмоторакса значительно выше.

Доступ к венам. Многие вены доступны для катетеризации, но следует учитывать анатомические особенности. Так, крупная вена проходит по срединной линии *тыла стопы* поперек голеностопного сустава, но удержать катетер в этой вене трудно из-за сгибания, которое выталкивает катетер. Лучше использовать другую крупную вену на *наружной стороне стопы*, проходящую горизонтально обычно в 1–2 см от нижнего края стопы (рис. 122.17). Большая подкожная вена доступна у всех пациентов. Катетер устанавливают перед внутренней лодыжкой и получают доступ к голени и бедру у недоношенных грудных детей.

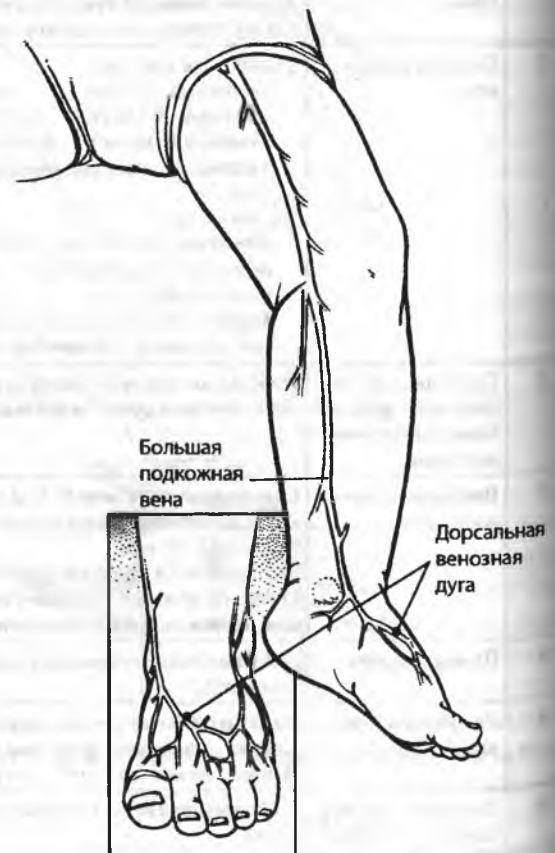


Рис. 122.17. Вены ноги (American Heart Association. A text book of Pediatric Advanced Life Support. — Dallas: American Heart Association, 1994)

На тыльной стороне кисти руки многие вены доступны для катетеризации. Сосуды крупные, часто находятся на плоской поверхности тыльной стороны, и катетер легко переносится. Почти всегда есть крупная вена, расположенная между IV и V пальцем примерно на 1 см проксимальнее пястно-фалангового сустава. Катетер обычно вводят в латеральную подкожную вену у запястья, вдоль предплечья или у локтя (рис. 122.18). Удобна и срединная локтевая вена, так как она лежит на ровной поверхности предплечья. Подкожная медиальная вена руки часто ускользает при попытке вставить катетер.

Кровь можно брать из внутренней и наружной яремных вен или у новорожденных из различных вен головы. В обе яремные вены можно ввести катетер (рис. 122.19). Самые заметные вены головы — поверхностная височная (перед ухом) и задняя ушная вены (позади уха).

Более глубокие и крупные вены очень удобны для введения медикаментов и питательных растворов, а также для взятия крови. Доступ к ним обеспечивается подкожной катетеризацией или хирургическим путем. Чтобы канюлировать бедренную вену, очищают кожу и иглу вводят примерно на 0,5 см медиальнее пульсирующей бедренной артерии (или, если нет пульса, примерно на $\frac{2}{3}$ расстояния от верхней передней оси к лобковому бугорку) (рис. 122.20). После прокалывания сосуда кровь легко набирается в шприц при легком оттягивании поршня. После локализации сосуда тонкая проволока вдвигается через иглу в просвет сосуда (метод Сельдингера). У новорожденных вена находится не глубже 0,5–1,0 см, поэтому иглу прокалывают под небольшим углом. У крупных подростков и очень тучных людей иглу нужно вводить почти перпендикулярно к коже. И в том и в другом случае положение иглы нужно выровнять, прежде чем продвигать ее дальше в вену. Для введения шприца в подключичную или яремную вену вводят сходным, но несколько отличным методом, поскольку имеется риск не только кровотечения, но и пневмоторакса. Плечевую вену редко используют для канюлирования из-за ее близости к срединному нерву.

В настоящее время настоятельно рекомендуют внутрикостное канюлирование, когда доступ к венам затруднен или невозможен, что бывает даже у старших подростков. Если при остановке сердца или дыхания нельзя попасть в вену в течение



Рис. 122.18. Вены руки (American Heart Association. A textbook of Pediatric Advanced Life Support. — Dallas: American Heart Association, 1994)



Рис. 122.19. Наружная и внутренняя яремные вены. Угловая линия, идущая на рисунке от грудно-ключично-сосцевидной мышцы, указывает на две головки этой мышцы (Mathers L. H., Smith D. W., Frankel L. Anatomic considerations in placement of central venous catheters. Clin Anat 1992; 5: 89): ЗНВ — задняя нижнечелюстная вена; ЛВ — лицевая вена; НЯВ — наружная яремная вена; ВЯВ — внутренняя яремная вена

1 мин, канюлю вводят в большеберцовую кость, что обеспечивает взятие крови для лабораторных анализов и введение различных препаратов и жидкости, включая необходимые при экстренной реанимации. Определенные лекарства можно вводить также через ЭТТ: лидокаин, атропин, налоксон и адреналин. Последний можно вводить через ЭТТ

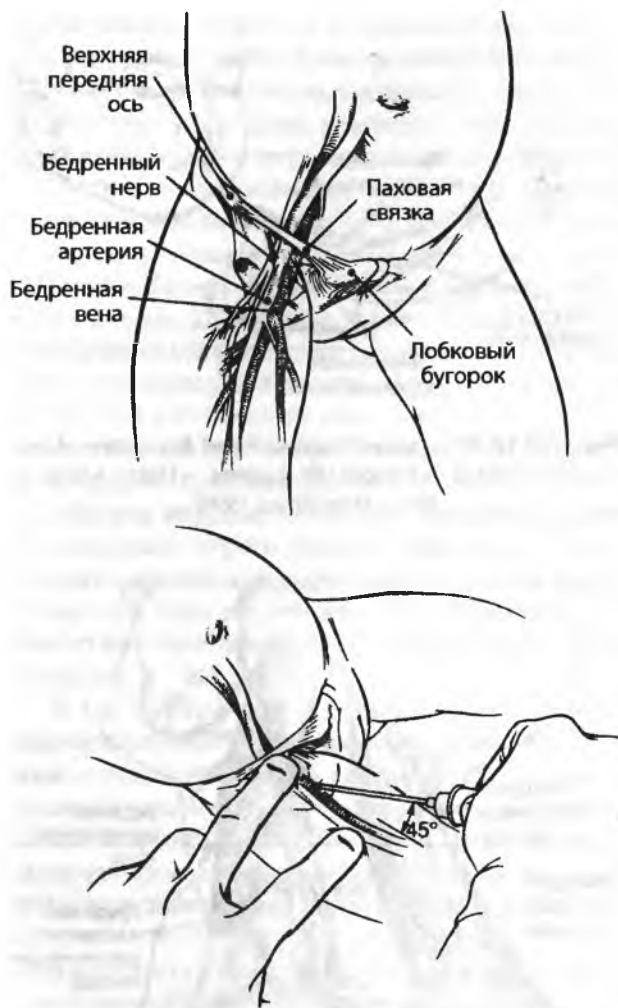


Рис. 122.20. Анатомия бедренной вены (А) и техника катюлирования (Б) (American Heart Association. A textbook of Pediatric Advanced Life Support. — Dallas: American Heart Association, 1994)

до 10 раз в дозе, применяемой при внутривенном введении.

Лекарственная терапия и дефибриляция

Если ИВЛ и компрессия грудной клетки не приводят к восстановлению циркуляции и спонтанного дыхания, могут понадобиться медикаментозные средства. Если ЭКГ свидетельствует о возможном наличии сердечного ритма, но пульс не прощупывается, следует рассмотреть причины беспульсовой электрической активности (электромеханическая

диссоциация). Причиной могут быть гипотермия, гипоксия, гиповолемия, гиперкалиемия, напряженный пневмоторакс, тампонада перикарда, токсины и легочная тромбоэмболия (табл. 122.6).

Если налицо брадикардия, асистолия, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, больному нужна медикаментозная терапия и, если показана, дефибриляция (табл. 122.7; см. рис. 122.1–122.5). Сначала вводят адреналин в стандартной дозе (0,01 мг/кг, что соответствует 0,1 мл/кг раствора 1:10 000). Если первая доза не помогает, ее можно повторять каждые 3 мин или увеличить до 0,1–0,2 мг/кг. Вазопрессин, вводимый после адреналина, может быть эффективен в однократной дозе (40 ЕД у взрослых), но вводить его детям до 8 лет не рекомендуется. При электрической активности в отсутствие пульса, брадикардии или асистолии может оказаться эффективным атропин. Амiodарон показан больным с фибрилляцией желудочков или беспульсовой желудочковой тахикардией, которые не поддаются противошоковой терапии; альтернативными препаратами являются лидокаин и прокаинамид. При *трепетании/мерцании* можно ввести внутривенно 25 мг/кг магния сульфата.

Внутривенно или внутрикостно вводят физиологический раствор или раствор Рингера с лактатом, не содержащий глюкозы, для поддержания циркуляции и во избежание гипергликемии, которая является плохим прогностическим фактором при остановке сердца.

Доступ к артериям. Вводить катетер в артерию нужно с большой осторожностью и тщательно следить, чтобы он оставался в ней, в противном случае, если катетер будет вытолкнут из артерии, возможно нарушение кровоснабжения тканей и сильное кровотечение. Ребенок, как правило, находится в ОДИТ. Нужно контролировать адекватность перфузии в дистальных от катетера отделах (например, тепло, время наполнения капилляров, отеки и т. д.). Для снижения тромбоза катетер обычно обрабатывают гепарином (0,5–1 ЕД/мл). *Лучевая артерия* проходит латерально по передней поверхности к запястью медиальнее шиловидного отростка лучевой кости. Вводят катетер в эту артерию в месте сгиба запястья или за ним в поверхностную ветвь лучевой артерии. *Локтевая артерия* используется гораздо реже лучевой. На 2–3 см выше запястья она становится поверхностной и лежит латеральнее сухожилия лучевого

Таблица 122.6

Потенциально поддающиеся терапии состояния, связанные с остановкой сердца

Состояние	Частые клинические причины	Терапия
Ацидоз	Врожденный ацидоз, диабет, диарея, медицинские препараты и токсины, заболевание почек и шок	Проверить адекватность СЛР, оксигенации и вентиляции; проверить положение ЭТТ. Гипервентиляция. Обсудить введение бикарбоната, если после указанных выше мероприятий pH остается ниже 7,2
Тампонада сердца	Геморрагический диатез, рак, перикардит, травма, после операции на сердце, после инфаркта миокарда	Ввести жидкости; если возможно снять ЭхоКГ у лежащего в постели больного. Сделать перикардиоцентез. Если известна или вероятно тампонада сердца, а перикардиоцентез не помог, рекомендуется немедленное хирургическое вмешательство
Гипотермия	Злоупотребление алкоголем, ожоги, заболевание ЦНС, ослабленный больной, утопление, медицинские препараты и токсины, эндокринная патология, рецидив (данные анамнеза), бездомность, обширная кожная болезнь, заболевание спинного мозга и травма	При тяжелой гипотермии (температура < 30 °С) ограничить первичную противошоковую терапию фибрилляции желудочков или беспульсовой тахикардии желудочков до трех разрядов; начать активное внутреннее согревание и СЛР. Продолжать реанимацию с помощью медицинских препаратов или шоковой терапии до тех пор, пока температура тела не поднимется выше 30 °С. Если гипотермия умеренная (температура 30–34 °С), проводить реанимацию (введение препаратов с бо́льшим, чем обычно, интервалом), пассивное согревание и активное согревание тела
Гиповолемия, кровотечение, анемия	Сильный ожог, диабет, повреждение пищеварительного тракта, кровотечение, геморрагический диатез, рак, беременность, шок, травма	Введение жидкости. Внутривенное вливание эритроцитной массы при кровотечении или тяжелой анемии. Торакотомия показана, если у больного произошла остановка сердца из-за проникающей травмы и продолжительность СЛР до торакотомии меньше 10 мин
Гипоксия	Возможна у всех больных с остановкой сердца	Проверить технические качества СЛР, оксигенации и вентиляции; проверить положение ЭТТ
Гипомагниемия	Злоупотребление алкоголем, ожоги, диабетический кетоацидоз, тяжелая диарея, диуретики и препараты (например, цисплатин, циклоспорин, пентамидин)	Введение 1–2 г магния сульфата внутривенно в течение 2 мин
Инфаркт миокарда	Иметь в виду у всех больных с остановкой сердца, особенно у имеющих в анамнезе болезнь коронарной артерии или острый коронарный синдром до остановки сердца	Обсудить надежные методы терапии (например, тромболитическая терапия, катетеризация сердца или реперфузия коронарной артерии, аппарат вспомогательного кровообращения, искусственное кровообращение)
Отравление	Злоупотребление алкоголем, неестественные или озадачивающие поведенческие и метаболические проявления, классический токсический синдром, профессиональное или промышленное облучение, психическое заболевание	Проконсультироваться с токсикологом относительно неотложных мер по реанимации и лечению, включая выбор соответствующего антидота. Могут потребоваться продолжительная реанимация и, если есть возможность, немедленное искусственное кровообращение
Гиперкалиемия	Метаболический ацидоз, избыточное введение калия, лекарственные препараты и токсины, слишком интенсивные физические упражнения, гемолиз, заболевание почек, острый некроз скелетных мышц, синдром распада опухоли, клинически значимые повреждения тканей	При установлении гиперкалиемии или подозрении на нее лечение проводится в следующей последовательности: 10% раствор кальция хлорида (5–10 мл, медленно, порциями внутривенно; не делать этого, если гиперкалиемия обусловлена отравлением наперстянкой), глюкоза и инсулин (50 мл 50% водного раствора глюкозы и 10 ЕД обычного инсулина внутривенно), натрия гидрокарбонат (50 мл внутривенно, особенно эффективно при сопутствующем метаболическом ацидозе) и албутерол (15–20 мг в виде аэрозоля или 0,5 мг внутривенно)
Гипокалиемия	Злоупотребление алкоголем, диабет, применение диуретиков, лекарственные препараты и токсины, тяжелое повреждение пищеварительного тракта, гипомагниемия	Если тяжелая гипокалиемия (< 2–2,5 ммоль/л) сопровождается остановкой сердца, срочно начать заместительную терапию (15 ммоль/л/ч внутривенно) и затем повторно определить уровень калия

Окончание табл. 122.6

Состояние	Частые клинические причины	Терапия
Легочная эмболия	Госпитализированный пациент, недавно перенесенная операция, период до и после родов, известные факторы риска венозной тромбоэмболии, венозная тромбоэмболия в анамнезе или предшествующее остановке сердца состояние, соответствующее проявлениям острой легочной тромбоэмболии	Ввести жидкость; при необходимости дополнить сосудосуживающими средствами. Подтвердить диагноз, если возможно; обсудить вопрос о немедленном искусственном кровообращении для сохранения жизни пациента. Обсудить окончательное лечение (например, тромболитическая терапия, эмболектомия радиологическим или хирургическим методом)
Напряженный пневмоторакс	Катетер в центральной вене, ИВЛ, заболевание легких (включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких и некротическую пневмонию), плевральный выпот, травма	Декомпрессия с помощью иглы, затем введение плевральной дренажной трубки

Eisenberg M. S., Mengert T. J. Cardiac resuscitation. N Engl J Med 2001; 344: 1304–13.

Таблица 122.7

Препараты для лечения остановки сердца и симптоматической аритмии

Препарат	Доза (детская)	Примечания
Аденозин	0,1 мг/кг Повторная доза 0,2 мг/кг Максимальная разовая доза 12 мг	Быстрое струйное введение в/в или в/к Быстрое введение в центральную циркуляцию ЭКГ-мониторинг во время введения
Амиодарон при беспульсовой ФЖ/ЖТ	5 мг/кг в/в или в/к	Быстрое струйное в/в введение
Амиодарон при пароксизмальной тахикардии	Нагрузочная доза 5 мг/кг, в/в или в/к Максимальная доза 15 мг/кг/день	В/в в течение 20–30 мин Обычно <i>не</i> рекомендуется применять в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал Q–T. Гипотензия — очень частый побочный эффект
Атропина сульфат*	0,02 мг/кг Минимальная доза 0,1 мг/кг Максимальная разовая доза 0,5 мг для детей, 1,0 мг для подростков. Можно 1 раз повторить	Можно в/в, внутрь или через ЭТТ Возможны тахикардия и расширение зрачков, но <i>не</i> фиксированное расширение зрачков
Кальция хлорид 10% = 100 мг/мл (= 27,2 мг/мл элементарного Ca)	20 мг/кг (0,2 мл/кг) в/в или в/к	Вводить в/в медленно, пульсами желательнее в центральную вену при гипокальциемии, гипермагниемии, блокирующем кальциевые каналы отравлении; контролировать пульс; возможна брадикардия
Кальция глюконат 10% = 100 мг/мл (9 мг/мл элементарного Ca)	60–100 мг/кг (0,6–1,0 мл/кг), в/в или внутрь	Вводить в/в медленно, пульсами желательнее в центральную вену при гипокальциемии, гипермагниемии, блокирующем кальциевые каналы отравлении
Адреналин при симптоматической брадикардии*	В/в или в/к: 0,01 мг/кг (1:10 000, 0,1 мл/кг); через ЭТТ: 0,1 мг/кг (1:1000, 0,1 мл/кг)	Возможна тахикардия и гипертензия
Адреналин при остановке сердца и отсутствии пульса	Первая доза: в/в или в/к — 0,01 мг/кг (1:10 000, 0,1 мл/кг); через ЭТТ — 0,1 мг/кг (1:1000, 0,1 мл/кг) Последующие дозы: повторить первую дозу или можно увеличить ее в 10 раз (0,1 мг/кг, 1:1000, 0,1 мл/кг) Вводить адреналин каждые 3–5 мин Могут быть эффективны вводимые в/в, в/к или через ЭТТ дозы 0,2 мг/кг, 1:1000	—
Глюкоза (10, 25 или 50%)	В/в или в/к: 0,5–1,0 г/кг; 1–2 мл/кг 50%; 2–4 мл/кг 25%; 5–10 мл/кг 10%	При подозрении на гипогликемию, избегать гипергликемии

Окончание табл. 122.7

Препарат	Доза (детский)	Примечания
Лидокаин	1 мг/кг, в/в, в/к или ЭТТ	Быстро, струйно
Инфузия лидокаина (после болюса)	20–50 мкг/кг/мин в/в или в/к	1–2,5 мл/кг/ч раствора, содержащего 120 мг/100 мл
Магния сульфат (500 мг/мл)	25–50 мг/кг, в/в или в/к, максимальная разовая доза 2 г	Быстрая в/в инфузия при трепетании/мерцании или при подозрении на гипомagneмию; 10–20 мин Инфузия при астме, которая слабо отвечает на β-адренергические агонисты
Налоксон*	≤ 5 лет или ≤20 кг: 0,1 мг/кг > 5 лет или >20 кг: 2,0 мг	Для снятия наркотического эффекта. Применять небольшие повторные дозы (0,01–0,03 мг/кг) до получения желаемого эффекта
Прокаинамид при пароксизмальной тахикардии (100 и 500 мг/мл)	Нагрузочная доза 15 мг/кг в/в или в/к	Инфузия в течение 30–60 мин. Обычно <i>не рекомендуется</i> применять в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал Q–T
Натрия бикарбонат (1 и 0,5 мэкв/мл)	Доза 1 мэкв/кг в/в или в/к	Вводить медленно и только при адекватной вентиляции

Emergency Cardiac Care Committee Guidelines on Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2000; 102: 1291–342.

* При эндотрахеальном введении используйте более высокие дозы (в 2–10 раз выше внутривенные дозы); препарат разводите до 3–5 мл и вводите только при ИВЛ под положительным давлением.

сгибателя запястья. Хотя локтевая артерия крупнее лучевой, ее близость к локтевому нерву создает дополнительный риск.

Локтевая или лучевая артерия иногда может отсутствовать или быть очень маленькой, и тогда канюлирование лучевой или локтевой артерии нормального размера может нарушить кровообращение в руке. Для выяснения такой вероятности используют *тест Аллена*. Одновременно зажимают локтевую и лучевую артерии, а пациента просят сжать несколько раз кулак (при этом ладонь должна побледнеть, так как венозная кровь направляется вверх к предплечью). Затем снимают давление с одной из артерий и наблюдают, насколько быстро и полностью восстанавливается нормальный цвет руки. Затем тест повторяют, снимая давление с другой артерии. Если в обоих случаях рука быстро становится розовой, значит, нормальная перфузия сохранится, если одна из двух главных артерий останется интактной, и даже если канюлированная артерия будет заблокирована (что случается очень редко), рука будет нормально снабжаться кровью.

Плечевая артерия легко пальпируется между плечевой и двуглавой мышцами на медиальной стороне руки сразу выше локтя. Срединный нерв проходит как раз посередине и может даже лежать поверх артерии. Поскольку канюлирование пле-

чевой артерии может нарушить кровообращение в дистальной части конечности, следует использовать только маленькие катетеры (т. е. размер 22 или меньше) и устанавливать их дистальнее выхода глубокой артерии плеча. Анатомические ориентиры и техника канюлирования или взятия образцов крови из *бедренной артерии* аналогичны таковым для бедренной вены (см. рис. 122.20). *Тыльная артерия стопы* расположена на тыльной стороне стопы между сухожилием передней большеберцовой мышцы и длинным сгибателем большого пальца стопы и обычно легко пальпируется. Однако при канюлировании необходимо обездвижить стопу, чтобы снизить риск выталкивания катетера при сгибании и растяжении лодыжки. При канюлировании *задней большеберцовой артерии*, которая проходит сзади лодыжки, в случае обильного кровотечения подвергается риску лежащий под ней большеберцовый нерв.

Система для внутрикостного вливания. Для внутрикостного введения используют специальные жесткие иглы с отверстием большого диаметра, похожие на иглы Jamshidi для аспирации костного мозга. Со стороны втулки игла имеет специальные выступы и тонкий зонд, препятствующие попаданию костных фрагментов в просвет иглы при ее введении в костный мозг. Чаще всего иглу вводят

в верхнюю часть большеберцовой кости (следует быть осторожным, чтобы не попасть в эпифизарную пластинку), грудину и верхнюю переднюю подвздошную ость. Когда игла находится в костномозговой полости, через нее можно вводить любую жидкость для внутривенного вливания и компоненты крови. Поскольку эти иглы часто вводят в спешке, после их введения и стабилизации больного следует обработать место введения антибиотиком.

Плевростез и интубация грудной клетки (см. т. 4, гл. 505). *Плевростез* — это введение иглы или катетера (плевральной дренажной трубки) в плевральную полость с целью удаления жидкости, крови или воздуха. Обычно иглу вводят в межкостное пространство между IV и IX ребром по среднеключичной линии передней стенки грудной клетки (у подростков и взрослых) или средней подмышечной линии. После разреза кожи послойно рассекают грудную стенку прямым методом. Игла (а позднее плевральная дренажная трубка), вводимая в плевральную полость, должна войти в межкостное пространство над верхним краем нижележащего ребра, поскольку более крупные сосуды проходят вдоль нижнего края ребра. Дренажная трубка должна находиться в передней части плевральной полости при откачивании воздуха и в задней части полости при откачивании скопившейся жидкости. Окончательное прохождение межкостных оболочек, необходимое для проникновения в плевральную полость, требует значительной силы, а кровоостанавливающий зажим, вставляемый в плевральную полость, нужно держать таким образом, чтобы избежать риска глубокого проникновения в средостение, что может привести к травме сердца или легких. Введенную дренажную трубку нужно прочно закрепить на грудной клетке и соединить с отсасывающим устройством (например, «Плевровак»), работающим под давлением 15–20 см вод. ст. Правильное положение дренажной трубки и удаление жидкости или воздуха из плевральной полости проверяют рентгенографически.

Прокол перикарда. Когда в полости перикарда скапливается жидкость, кровь или газ, возникает опасность сдавления сердца, в результате чего оно не сможет перекачивать нормальный объем крови и снизится минутный сердечный выброс. Сердечными признаками такого ограниченного

выпота в полость перикарда являются тахикардия, гипотензия и снижение насыщения крови кислородом. При проколе перикарда содержимое полости аспирируют иглой под контролем ультразвука или подсоединенного регистрирующего электрода для подтверждения правильного введения иглы или без такого контроля. Больному дезинфицируют область вокруг мечевидного отростка, вводят седативные средства или проводят анестезию, делают короткий надрез кожи непосредственно над мечевидным отростком. Используют пункционно-биопсийную иглу размером 22 или 20, имеющую длину 6,25 см (2,5 дюйма). Проксимальный конец иглы соединен с запорным краном и шприцем. Игла вводится в разрез и помещается так, чтобы ее конец был направлен в полость перикарда между левым соском и медиальным концом ключицы. Во избежание слишком глубокого проникновения иглу после ее прохода через кожу держат под плоским углом по отношению к грудной стенке (у старших детей и взрослых угол может быть более острым). По мере введения иглы поршень соединенного с ней шприца постоянно оттягивают под небольшим давлением, так чтобы когда игла войдет в полость перикарда, жидкость или газ сразу начали засасываться в иглу. После окончания процедуры накладывают стерильную повязку на месте надреза кожи и проводят рентгенографию грудной клетки, чтобы исключить возможные осложнения.

Оборудование и медикаменты для реанимации. Отделения неотложной помощи или интенсивной терапии должны иметь полный набор оборудования и снаряжения для проведения реанимации, который нужно регулярно проверять как на наличие, так и на пригодность (например, наличие катетеров и трубок соответствующего размера и сменных батареек). Оборудование, необходимое для педиатрических отделений или клиник, оказывающих неотложную помощь, обсуждалось в гл. 116. Оборудование для ОДИТ или отделений неотложной помощи перечислено в боксе 122.3, а в табл. 122.7 указаны лекарства для реанимации. В некоторых случаях во время реанимации бывает трудно найти доступ к сосудам, в то время как состояние больного быстро ухудшается и он может умереть, если ему не ввести необходимые препараты. Если уже установлена система для ИВЛ, ряд препаратов можно ввести через ЭТТ.

◆ **Бокс 122.3.** Оборудование, необходимое для детских отделений интенсивной терапии/неотложной помощи

Список хранящихся оборудования/материалов
Дефибриллятор/портативный электрокардиограф
Баллон с кислородом

Оборудование для искусственной вентиляции:

- ручной ларингоскоп и батарейки
- набор лезвий — Miller 0, 1, 2, 3 и Macintosh 2, 3
- большой набор эндотрахеальных трубок с манжетой и без нее, с клинками
- системы для назальной и через рот искусственной вентиляции
- самонадувающиеся реанимационные мешки
- баллоны для анестезии с кислородным адаптером

Оборудование для отсоса, включая острые лезвия, наконечник Yankauer для отсасывающей трубки, несколько катетеров

Различные назогастральные трубки

Клейкие ленты, тампоны, адаптеры для внутривенного введения, Т-коннекторы, запорные краны

Маски для дыхательных мешков разных размеров
Система Mapleson с дыхательными мешками разных размеров

Оборудование для реанимации сердца:

- подставка для проведения массажа сердца
- иглы для внутривенного и внутрикостного введения, иглы-бабочки
- манометр для измерения АД
- разные дозы адреналина, бикарбоната, кальция хлорида, лидокаина, налоксона D₂₅W

Жидкости и медикаменты для внутривенного введения:

- различные кристаллоидные и коллоидные жидкости
- полное оснащение для внутривенного введения — катетеры, спирт, иглы, ленты, жгуты, подставки для рук

• набор для венесекции

• набор для катетеризации пупочной артерии

• набор для трахеостомии

• набор для интубации грудной полости

• прибор «Плеровак» для отсоса плевральной жидкости

• набор для операций на открытом сердце (если в отделении лечат больных после операции на сердце)

• набор для определения ВЧД

• общий набор для небольших хирургических процедур

• согревающие компрессы, мешки с песком и др.

• оборудование для мониторинга: пульсоксиметрии, ЭКГ, выдыхаемого CO₂ и АД

После реанимационный уход

После успешной реанимации обычно требуется длительное лечение в ОДИТ в связи с возможным развитием постишемического синдрома дисфункции различных органов и необходимостью постоянной инотропной поддержки сердца. Большинство пациентов не нуждаются в гипервентиляции. Следует избегать гипергликемии и гипертермии. Обязательно нужно наблюдать больного на случай ухудшения неврологического состояния и развития длительных постоянных неврологических осложнений.

Если реанимировать больного не удалось и он умер, все внимание естественно должно быть направлено на успокоение глубоко опечаленной семьи. Члены медицинской бригады тоже должны свыкнуться со случившимся и понять, как и почему их усилия оказались тщетными. Их последним вкладом в судьбу ребенка является детальное описание семье того, что произошло. Родственники все чаще присутствуют при реанимации, и, возможно, нужно особо обсудить случившееся, чтобы помочь им принять то, чему они только что были свидетелями. Если нужно, родственников можно заверить, что врач может провести с ними любой день, когда им удобно, через несколько дней или недель после смерти ребенка (например, обсудить данные патологоанатомического исследования или другие вопросы), если они этого хотят. Наконец, кто-то из членов бригады должен позаботиться о юридических и процедурных вопросах, связанных со смертью, таких как уведомление следователя и контакт с банком трансплантатов органов и тканей, составление свидетельства о смерти и транспортировка останков покойного, согласно местным правилам, желаниям семьи и обычаям.

Литература

- Cummins R. O., Hazinski M. F. The most important changes in the international EED and CPR Guidelines 2000. *Circulation* 2000; 102: 1371–6.
- Eisenberg M. S., Mengert T. J. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1304–13.
- Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 9. Pediatric basic life support. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 1–253.
- Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 10. Pediatric ad-

- vanced life support. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 1–343.
- Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 11. Neonatal resuscitation. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 1–343.
- Hallstrom A., Cobb L. et al. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1546–53.
- Kern K., Halperin H. R. et al. New guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *JAMA* 2001; 285: 1267–9.
- Kochanek M. K., Clark R. S. B. et al. Cerebral resuscitation after traumatic brain injury and cardiopulmonary arrest in infants and children in the new millennium. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 661–81.
- Kudenchuk P. J., Cobb L. A., Copass M. K. et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–8.
- Lockey A. S., Nolan J. P. Cardiopulmonary resuscitation in adults. *BMJ* 2001; 323: 819–20.
- Mathers L. H. Anatomical considerations in obtaining arterial access. *J Intensive Care Med* 1999; 5: 110.
- Mathers L. H., Frankel L. R. et al. Anatomical considerations in obtaining venous access. *Clin Anat* 1992; 4: 1.
- Morley P. Vasopressin or epinephrine: Which initial vasopressor for cardiac arrests? *Lancet* 2001; 358: 85–6.
- Reis A. G., Nadkarni V., Perondi M. B. et al. A prospective investigation into the epidemiology of in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using the international Utstein reporting style. *Pediatrics* 2002; 109: 200–9.
- Tsai E. Should family members be present during cardiopulmonary resuscitation? *N Engl J Med* 2002; 346: 1019–21.

122.2. ШОК

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)

Шок — это остро развивающееся тяжелое состояние, при котором кровь недостаточно снабжает организм кислородом, а метаболические требования органов и тканей не удовлетворяются. Вследствие нехватки кислорода для обеспечения аэробного обмена в клетках происходит сдвиг в сторону менее эффективного анаэробного обмена, что приводит к лактатацидозу (см. п. 110.8). При продолжительной неадекватной перфузии тканей происходят

различные эндокринные, сосудистые, воспалительные, метаболические, клеточные и системные нарушения, в результате которых больной становится физиологически менее стабильным (см. гл. 231). Шок представляет собой прогрессирующий процесс, обусловленный постоянным присутствием иницирующего фактора и увеличенным, потенциально опасным нейрогуморальным, воспалительным и клеточным компенсаторным ответом. Первоначально шок можно компенсировать, но затем он может перейти в некомпенсированное состояние, которое все же поддается терапии. В отсутствие лечения шок приводит к необратимому повреждению тканей (необратимый шок) и смерти. Специфические проявления и связанные с ними патофизиология, клиническая манифестация и лечение зависят от этиологии шока (табл. 122.8). У детей чаще всего наблюдается гиповолемический (вызванный кровопотерей или дегидратацией при диарее) и септический шок. Кардиогенный шок наблюдается у новорожденных с врожденным заболеванием сердца и у более старших детей сразу после операции по поводу такого заболевания.

Шок часто приводит к системной воспалительной реакции и синдрому множественной дисфункции органов. Сепсис может развиваться без бактериемии, как и бактериемия возможна без сепсиса. Для септического синдрома более характерны признаки плохой перфузии тканей (сниженный диурез, беспокойство, лактатацидоз, гипоксия), в то время как при септическом шоке наблюдается гипотензия, при которой АД падает ниже 5-го перцентиля для данного возраста. Септический шок считается рефрактерным, если не устраняется в течение 1 ч протившоковой терапии.

Эпидемиология. В США шок случается примерно у 2% всех госпитализированных детей и взрослых (приблизительно 400 000 случаев в год). Летальность составляет 20–50%. Большинство больных умирают не от острой гипотензии во время шока, а скорее от осложнений, обусловленных шоковым состоянием. Риск смерти возрастает при синдроме полиорганной дисфункции (нарушение одной органной системы наблюдается у 25% больных, двух — у 60%, трех или более — у более 85%). У инфицированных больных риск смерти возрастает по мере перехода сепсиса в септический шок и далее в рефрактерный сепсис. Летальность у детей снизилась благодаря образовательной деятельности (PALS (pediatric advanced life

Таблица 122.8

Клиническая классификация шока

Вид шока	Септический	Кардиогенный	Дистрибутивный (распространенный)	Гиповолемический	Обструкционный
Характеристика	Возбудители инфекции выделяют токсины, которые нарушают распределение жидкости в организме, минутный объем сердца и др.	Первичная сердечная недостаточность приводит к неадекватной перфузии тканей; развивающийся метаболический ацидоз ведет к дальнейшему нарушению сердечной функции	Неврологические нарушения могут вызывать неравномерное распределение жидкости, что приводит к ацидозу. Неравномерное распределение жидкости может быть следствием передозировки лекарств	При уменьшении объема жидкости уменьшается минутный сердечный выброс; метаболический ацидоз может развиваться вследствие низкого внутрисосудистого объема и плохой перфузии тканей; может произойти тяжелое нарушение электролитного баланса	Низкий минутный объем сердца, цианоз, гипотензия, низкое пульсовое давление
Примеры причин	Бактерии Вирусы Грибы (все наиболее вероятны при ослабленной иммунной системе)	Ишемический инсульт Кардиомиопатия Врожденная болезнь сердца	Нейрогенные (нарушение вазомоторного тонуса) Анафилаксия Токсины Аллергические реакции	Энтерит Кровотечение Сильный ожог Несахарный диабет Недостаточность надпочечников	Напряженный пневмоторакс, тампонада сердца

support) — ранняя детская реанимация), которая подчеркивает необходимость раннего распознавания и вмешательства и быстрой транспортировки больных детей в критическом состоянии в ОДИТ, осуществляемой специальной транспортной службой.

Патофизиология. Шок может наступить в результате повреждения многих тканей, обусловленного разными причинами и механизмами. Инфекция, ишемический или гипоксический инсульт индуцируют образование или высвобождение медиаторов воспаления, что нарушает перфузию тканей. На стадии реперфузии во время шока, когда ток крови и доставка кислорода к ранее неповрежденным тканям восстанавливаются, могут произойти новые повреждения. Некоторые реакции медиаторов воспаления во время шока определяют как синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Существенный вклад в развитие ССВР вносят различные медиаторы воспаления, такие как ФНО, фактор, активирующий тромбоциты и провоспалительные интерлейкины. ССВР приводит к потере капиллярной жидкости с образованием отеков и неравномерному распределению сердечного выброса, что еще больше ухудшает доставку кислорода к периферическим тканям (гл. 231).

На ранней стадии шока включается ряд компенсаторных физиологических механизмов для

поддержания АД и сохранения тканевой перфузии. Нейрогуморальная активация симпатической нервной системы и действие других гормонов приводят к учащению пульса, повышению ударного объема сердца и тонуса гладких мышц сосудов, чтобы сохранить снабжение кровью таких жизненно важных органов, как мозг, сердце и почки. Дыхание увеличивается, чтобы стимулировать выделение CO_2 и тем самым компенсировать его повышенную продукцию и метаболический ацидоз. Чтобы сохранить нормальный рН, повышается экскреция ионов H^+ почками и удерживается бикарбонат (см. п. 110.8). В сохранении объема сосудов участвуют система ренин-ангиотензин и предсердный натрийуретический фактор (путем регуляции натрия), синтез и секреция стероидных гормонов и катехоламинов и секреция АДГ. Но несмотря на все эти компенсаторные механизмы, жидкость из сосудов поступает в интерстициальное внеклеточное пространство из-за повреждения эндотелиальных клеток сосудов.

Если компенсаторные механизмы не могут поддержать адекватную перфузию тканей, происходит дальнейшее повреждение тканей и гибель клеток (а порой и пациента) (бюкс 122.4). Как правило, несколько таких процессов протекает одновременно. Потеря жидкости обычно происходит при рвоте, диарее, кровотечении и тяжелом ожоге и может

◆ Бокс 122.4. Патопизиология шока

Экстракорпоральная потеря жидкости

Гиповолемический шок может быть обусловлен прямой потерей крови при кровотечениях или аномальной потерей жидкости организмом (диарея, рвота, ожог, несахарный диабет, невроз).

Снижение онкотического давления плазмы крови

Гиповолемический шок также может быть следствием гипопротениемии (поражение печени или прогрессирующее осложнение увеличенной проницаемости сосудов).

Аномальное расширение сосудов

Дистрибутивный шок (нейрогенный, анафилактический или септический шок) развивается, когда внутрисосудистая жидкость переходит во внеклеточное пространство вследствие увеличения скорости кровотока и объема крови или повышения гидростатического давления внутри сосудов (симпатическая блокада; воздействие местных веществ на проницаемость, ацидоз, действие препаратов, синдром поперечного поражения спинного мозга и др.).

Увеличенная проницаемость сосудов

При сепсисе проницаемость сосудов может меняться без какого-либо изменения капиллярного гидростатического давления (действие эндотоксинов; избыточное выделение гистамина при анафилаксии и др.).

Дисфункция сердца

Снижение периферической перфузии может быть результатом любого состояния, воздействующего на способность сердца эффективно качать кровь (ишемия, ацидоз, лекарственные препараты, констриктивный перикардит, панкреатит, сепсис и др.).

привести к первоначальному повышению сопротивляемости сосудов, так как организм пытается сохранить уровень АД и восстановить объем внутрисосудистой циркуляции. Затем развивается гипотензия и ишемия тканей. Потеря жидкости может сопровождаться и значительным изменением электролитного состава крови. Если у больного до шока было *низкое онкотическое давление плазмы*, как, например, при нефротическом синдроме, плохом питании, дисфункции печени или тяжелом ожоге, то потеря капиллярной жидкости будет избыточной. Это может привести к усугублению шокового состояния, образованию отеков и ухудшению респираторного статуса. *Аномальное расширение сосудов* приводит к вазодилаторному шоку обычно вследствие сепсиса, гипоксии, отравления (угарный газ, цианид, метформин), анафи-

лаксии, нейрогенных явлений и митохондриальной дисфункции (рис. 122.21). Низкое системное сосудистое сопротивление (ССС) обычно сопровождается увеличением минутного объема сердца и перераспределением кровотока, отсюда название *дистрибутивный шок*. Кроме того, продолжительное состояние вазоконстрикции, обусловленное кровотечением или кардиогенным шоком, может привести к терминальному вазодилаторному шоку. *Увеличенная проницаемость сосудов* наиболее типична для сепсиса и анафилаксии, но наблюдается и при геморрагическом шоке. Бактериальные продукты (эндотоксин) и медиаторы воспаления (ФНО) вносят свой вклад в значительное снижение внутрисосудистого объема. Редкий у детей *кардиогенный шок* может быть обусловлен кардиомиопатией, тяжелой врожденной болезнью сердца, выраженной аритмией или возникает сразу после операции на сердце по поводу врожденного заболевания (см. т. 4, гл. 528). Сепсис, панкреатит и ССВР напрямую подавляют активность миокарда, обуславливая сердечную недостаточность у больных с септическим шоком.

Существует неверное представление, что шок бывает только при низком АД (гипотензии). Благодаря различным компенсаторным механизмам гипотензия при шоке часто обнаруживается в последнюю очередь. Она представляет собой глубокую стадию *декомпенсированного шока*, и риск смерти при гипотензии высок. И наоборот, если при низком АД тканевая перфузия удовлетворяет метаболические потребности организма, шока может не быть. Шок может наступить при нормальном АД, если другие факторы не позволяют поддерживать адекватное снабжение тканей кислородом. При любом данном сердечном выбросе результатом сниженной доставки кислорода будут анемия и гипоксия. При повышении температуры тела и при травме потребность тканей в кислороде может увеличиться. Любые механизмы, приводящие к гипоксии и лактатацидозу при шоке, являются факторами высокого риска нарушения сердечной функции и снижения силы сердечных сокращений и предрасполагают к аритмии. Длительная ишемия тканей (гипоксия при сниженном кровотоке) при некомпенсированном шоке приводит к каскаду событий, результатом которых в отсутствие коррекции будут необратимый шок и смерть.

Системный ответ на инициирующее событие (инфекция) может зависеть от полиморфизма ге-

Рис. 122.21. Механизмы вазодилаторного шока. При септическом шоке и продолжительном шок-овом состоянии, приводящем к гипоксии тканей и лактатацидозу, происходят увеличение синтеза оксида азота, активация АТФ-чувствительных и кальцийрегулируемых калиевых каналов (K_{ATP} и K_{Ca} соответственно) в гладких мышцах сосудов и истощение вазопрессина (Landry D. W., Oliver J. A. The pathogenesis of the vasodilatory shock. N Engl J Med 2001; 345: 588–95):

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат



нов воспалительных факторов (например, ФНО) и их рецепторов. Больные с генетической предрасположенностью к тяжелой воспалительной реакции относятся к группе наибольшего риска шока. Оксиду азота, важному регулятору тонуса гладких мышц сосудов, может добавиться местно образующаяся окись углерода, которая, по последним данным, служит сигнальной молекулой в клетках независимо от ее широко известной роли токсина. Белки теплового шока ослабляют действие токсических окислительных молекул во время сепсиса и в других случаях нарушения кровообращения в тканях и органах. Их регулирующее действие может усилить или модифицировать циркуляторный ответ на шок. Вовлеченные в септический процесс эндотоксины индуцируют продукцию различных воспалительных молекул, таких как интерлейкины; их неблагоприятное действие связано с высоким уровнем воспалительных цитокинов. В то же время циркулирующие противовоспалительные цитокины могут модифицировать этот ответ.

Сепсис и септический шок обсуждаются в т. 1, гл. 49 и т. 3, гл. 231. Опосредованные иммунной системой реакции, особенно в ответ на эндотоксин, приводят к развитию ССВР. Эндотелий сосудов

является основным местом действия этих воспалительных реакций, и изменение уровня оксида азота и других медиаторов является как защитной реакцией организма хозяина, так и механизмом регуляции кровообращения в отдельных тканях (см. рис. 122.21). Продукция воспалительных медиаторов и реакция на них сильно различается у людей, что может объяснить, почему при сепсисе, переходящем в септический шок, часть пациентов умирает или у них развиваются такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или нарушение функции печени.

Клинические проявления. Классификация шока представлена в табл. 122.8. Эти категории в значительной степени перекрываются, особенно в случаях септического и дистрибутивного шока. Клинические проявления шока частично зависят от его причины; однако, если шок не распознать и не лечить, то он прогрессирует в худшую сторону, наблюдаются похожие клинические признаки и патофизиологические изменения, которые приводят к общему финалу (табл. 122.9). Клиническая картина шока зависит также от стадии (продолжительность против прогрессирования) процесса (ранний или поздний).

Таблица 122.9

Признаки снижения перфузии

Органная система	↓ Перфузия	↓↓ Перфузия	↓↓↓ Перфузия
ЦНС	—	Беспокойство, апатия, патологический страх	Возбуждение/спутанность сознания, ступор, кома
Дыхание	—	↑ Дыхание	↑↑ Дыхание
Метаболизм	—	Компенсированная метаболическая ацидемия	Некомпенсированная метаболическая ацидемия
Желудок	—	↓ Перистальтика	Кишечная непроходимость
Почки	↓ Объем мочи ↑ Относительная плотность мочи	Олигурия (< 0,5 мл/кг/ч)	Олигурия/анурия
Кожа	Задержка наполнения капилляров	Холодные конечности	Покрытые пятнами, синюшные, холодные конечности
ССС	↑ Сердцебиение	↑↑ Сердцебиение ↓ Периферический пульс	↑↑ Сердцебиение ↓ АД, только центральный пульс

Примечание: ↓ — уменьшение; ↑ — увеличение.

Lister G., Apkon M., Fabry J. T. Shock. In: Moss & Adam's Heart Disease in infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult, 5th ed. / G. C. Emmanouilides, T. A. Riemenschneider, H. D. Allen, H. P. Gutgesell (eds). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. — P. 1725–46.

Таблица 122.10

Гемодинамические показатели при различных шоковых состояниях

Шок	СО	ССС	САД	ДЗ	ЦВД
Гиповолемический	↓	↑	↔ или ↓	↓↓↓	↓↓↓
Кардиогенный ¹	↓↓	↑↑↑	↔ или ↓	↑↑	↑↑
Систолический	↔	↑↑	↔	↑↑	
Диастолический					
Обструктивный	↓	↑	↔ или ↓	↑↑ ²	↑↑ ²
Дистрибутивный	↑↑	↓↓↓	↔ или ↓	↔ или ↓	↔ или ↓
Септический	↑↑↑	↓↓↓	↔ или ↓ ³	↓	↓
Ранний	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↑ или ↔
Поздний					

Примечание: САД — среднее артериальное давление, ДЗ — давление заклинивания.

¹ Дисфункция систолы или диастолы.

² Давление заклинивания, ЦВД и диастолическое давление легочной артерии равны.

³ Пульсовое давление варьирует в широких пределах.

McConnell M. S., Perkin R. M. Shock states. In: Pediatric critical care, 2nd ed. / B. P. Fuhrman, J. J. Zimmerman (eds). — Philadelphia: C. V. Mosby, 1998.

При гиповолемическом шоке наблюдаются изменения психического состояния, тахипноэ, тахикардия, гипотензия, холодные конечности и олигурия. В табл. 122.9 представлены клинические признаки прогрессирующего снижения перфузии. Гипотония и тахикардия в положении лежа являются критериями гиповолемии. У взрослых на гиповолемию указывают головокружение в положении стоя и тахикардия (пульс, проверенный в течение 30 с через 1–2 мин после того, как человек принял положение стоя, на 30 уд./мин больше, чем в положении лежа). Сухие слизистые оболочки, подмышечные

впадины и слабый тургор кожи относятся к переменным показателям. Первоначально при гиповолемическом шоке дистальный отдел конечностей может иметь нормальную температуру или быть лишь слегка холодным. Септический шок вначале проявляется в виде компенсированного (или теплового) шока, руки и ноги при этом теплые (благодаря расширению периферических сосудов, обусловленному низким ССС), умеренно усиленных пульса и тахикардии (из-за большого ударного объема сердца и увеличенного пульсового давления), тахипноэ, нормального мочеиспускания и умерен-

ного метаболического ацидоза. При *кардиогенном шоке* — наоборот. Ноги и руки холодные, время заполнения капилляров увеличено на 2–3 с по сравнению с нормой, отмечаются гипотензия и тахипноз, повышена болевая чувствительность и снижено выделение мочи. Все эти признаки вызваны сужением периферических сосудов и уменьшением минутного объема сердца. Некомпенсированный, или холодный, шок (высокое ССС, снижение ударного объема сердца, олигурия) развивается на поздней стадии шока независимо от его этиологии. Гемодинамические характеристики при различных шоковых состояниях указаны в табл. 122.10.

Переход теплового шока в холодный не всегда легко установить. Показателями некомпенсированного шока на клеточном уровне являются увеличенное образование молочной кислоты и очень низкое насыщение кислородом смешанной венозной крови, которые указывают на недостаточное снабжение кислородом. Адекватность общего периферического снабжения кислородом определяют по насыщению кислородом центральной смешанной венозной крови (MvO_2) из легочной артерии, правого желудочка, правого предсердия, верхней и нижней полых вен (стандартом для этого определения служит легочная артерия). MvO_2 должно быть на 20–25% ниже артериального насыщения кислородом (в норме оно составляет 75–80% артериального насыщения). Этот показатель может помочь врачам при применении инфузионной терапии и инотропных агентов для увеличения минутного объема сердца при лечении шока.

Необычной формой шока является *синдром геморрагической шоковой энцефалопатии*. На начальной стадии этот синдром напоминает тепловой удар. Обычно он проявляется у детей до 3 лет и характеризуется энцефалопатией, высокой температурой тела, шоком, диареей с водянистым стулом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром) и дисфункцией почек и печени. Кроме гемодинамических изменений, обусловленных плохой перфузией и гипотензией у больных могут быть припадки и другие тяжелые неврологические проявления в связи с отеком мозга. У этих детей нужно быстро исследовать функцию печени и коагуляцию крови. Такие аномальные проявления продолжаются в течение 3–4 дней. Лечебные меры состоят из инфузионной терапии, поддержания адекватного минутного объема сердца, функции почек и печени, устранения острых

неврологических нарушений. При синдроме геморрагической шоковой энцефалопатии возможна миоглобинурия вследствие острого некроза скелетных мышц.

Лечение

Начальное лечение. Большинству больных на ранней стадии шока вводят быстро струйно 20 мл/кг физиологического раствора или раствора Рингера с лактатом. Если в течение 90 с или с трех попыток не удастся вставить катетер в периферическую вену, раствор вводят внутрикостно (см. гл. 116 и 122.1). После инфузии оценивают состояние больного, чтобы определить, нужно ли ввести дополнительное количество жидкости или следует приступить к другим формам терапии (например, антибиотики, вазоактивные агенты или другой тип жидкости). Детям с тяжелым гиповолемическим шоком может потребоваться и они в состоянии перенести вводимую струйно в течение 1–2 ч жидкость общим объемом до 60–80 мл/кг. Однако нужно постоянно следить, чтобы не было перегрузки жидкостью. Если у ребенка гиповолемия вызвана потерей крови или богатой белком жидкости, возможно заместительное введение свежезамороженной плазмы, альбумина, цельной крови или эритроцитной массы. Введение декстранов (гидроксиэтилкрахмал) или желатина показано, если нужно повысить онкотическое давление плазмы, а компоненты крови вводить нельзя или они оказались неэффективными. Идут непрекращающиеся дебаты об относительных преимуществах и риске применения кристаллоидных растворов (физиологический раствор или раствор Рингера с лактатом) перед коллоидными растворами (например, альбумин, гетакрахмал) для инфузионной терапии. Идеальным считается раствор, который остается в сосудистом пространстве (не вызывает отека), имеет продолжительный период полужизни и не токсичен. На сегодня ни один раствор не удовлетворяет полностью этим требованиям. Некоторые виды гидроксипроксиэтилкрахмала могут вызывать осмотическое повреждение почек и предрасполагают к острой почечной недостаточности.

Если введено достаточное количество жидкости, но у больного сохраняются плохая перфузия и шоковое состояние, следует ввести вазоактивные агенты. Главная цель реанимации состоит в восстановлении нормального снабжения кислородом жизненно важных тканей. Это можно осуществить, увеличивая емкость переносчиков кислорода (под-

держивать значение гематокрита на уровне 35–40%), повышая насыщение кислородом (95–99%) и PaO_2 (при тяжелой анемии) и повышения сниженного минутного объема сердца. Последний показатель зависит от пульса, жидкостного статуса, ССС и сократительной активности миокарда. Доставка кислорода к тканям не должна превышать нормы, поскольку это не улучшит исхода лечения, но может усугубить осложнения. При избыточно высокой потребности в кислороде (припадки, ожог, высокая температура тела) возможно проще снизить метаболический стресс путем прямой терапии (противосудорожные средства, жаропонижающие агенты).

Сердечно-сосудистые средства (см. также т. 4, гл. 528 и 535). При септическом, кардиогенном, дистрибутивном и (иногда) гиповолемическом шоке могут требоваться различные *хронотропные* и *инотропные* препараты и средства для повышения сопротивления периферических сосудов (*артериальное давление*). Эти препараты

вводят в отделениях интенсивной терапии через катетер в центральной вене. Они увеличивают потребление кислорода и повышают риск аритмии (табл. 122.11). Наиболее часто первым вводят дофамин, который предпочтителен при кардиогенном шоке. Адреналин обладает сходными с дофамином свойствами, но эффективнее повышает тонус периферических сосудов и сильнее действует на сердце. Кроме того, адреналин вызывает больше потребление кислорода миокардом и тем самым повышает риск аритмии. Добутамин при кардиогенном шоке действует более избирательно, чем адреналин и дофамин, и снижает постнагрузку. Изопроterenол может привести к тяжелой тахикардии, снижению коронарной перфузии и к ишемии миокарда. Норадреналин и фенилэфрин (мезатон) особенно эффективны при низком ССС. Часто используют комбинации различных инотропных агентов. Так, обычно комбинируют низкие дозы дофамина с адреналином, добутамин с норадреналином или дофамин с добутамином. Эти агенты вводят путем

Таблица 122.11

Сердечно-сосудистые препараты для лечения шока

Препарат	Эффект	Доза	Примечание
Дофамин	Усиливает сокращения (в пределах указанных доз) Увеличивает кровообращение в почках (в низкой/промежуточной дозе) Сосудосуживающее действие (высокие дозы)	Низкая доза — 1–5 мкг/кг/мин Промежуточная доза — 5–15 мкг/кг/мин Высокая доза — 15–25 мкг/кг/мин	Повышенный риск аритмии при высокой дозе Следует вводить в центральную вену
Адреналин	Увеличивает темп и силу сокращений сердца Сильное сосудосуживающее действие	0,05–3,0 мкг/кг/мин	Может снизить перфузию почек Вызывает высокое потребление O_2 сердцем Высокий риск аритмии
Добутамин	Увеличивает ЧСС Слабо действует на ЧСС Периферический вазодилатор, особенно во внутренних органах	1–20 мкг/кг/мин	Обладает слабым сосудосуживающим свойством (в высоких дозах) Хорошо применять при кардиогенном шоке; усиливает сокращения сердца и снижает постнагрузку
Изопроterenол	Сильно стимулирует ЧСС Сильный бронходилататор Не влияет на ЧСС	0,05–2,0 мкг/кг/мин	Увеличивает потребление O_2 Может вызвать аритмию
Норадреналин	Сильный сосудосуживающий агент Слабое действие на ЧСС	0,05–1,5 мкг/кг/мин	Вызывает кратковременное повышение АД (ССС) Увеличивает потребление O_2 , тенденция к аритмии
Фенилэфрин	Сильный сосудосуживающий агент Можно применять при слабовыраженной тахикардии благодаря рефлекторному замедлению ритма сердца	0,05–2,0 мкг/кг/мин	Может вызвать неожиданную гипертензию Увеличивает потребление O_2
Амринон	Сильный инотропный агент Сильный хронотропный агент Сильный вазодилатор	Нагрузка 1,5–5,0 мг/кг струйно в течение 20 мин, затем 5–10 мкг/кг/мин	Ингибитор фосфоди-эстеразы, замедляет распад цАМФ

непрерывной внутривенной инфузии, тщательно контролируя АД с помощью внутриартериального катетера.

Поскольку при вазодилататорном шоке центральную роль играет истощение вазопрессина в крови, то логично больным, которых не удается вывести из шокового состояния с помощью катехоламинов, вводить внутривенно вазопрессин. Кроме того, некоторым больным с септическим шоком и всем больным, которым недавно отменили кортикостероиды, следует внутривенно вводить стрессовые дозы гидрокортизона. У значительного числа больных с септическим шоком развивается вторичная недостаточность надпочечников; низкая концентрация кортизола в крови подтвердит диагноз, но лечение следует начинать еще до получения лабораторных данных. Снижение постнагрузки редко рекомендуется на ранней стадии шока, но может быть полезным на стадии выздоровления при кардиогенном шоке (табл. 122.12). Амринон и еще чаще милринон оказывают благотворное действие при кардиогенном шоке, поскольку они повышают сократительную способность сердечной мышцы и снижают постнагрузку. Некоторым больным с рефрактерным шоком можно также вводить внутривенно метиленовый синий и ангиотензин II. Метиленовый синий усиливает работу миокарда, что позволяет снизить применение инотропных агентов, и поддерживает снабжение кислородом. Ангиотензин II как сосудосуживающее средство в 40 раз активнее норадреналина.

Другие способы поддержки при шоке. Способы целенаправленной терапии осложнений при шоке представлены в табл. 122.13. При тяжелом шоке часто нарушается коагуляция крови; ДВС-синдром обсуждается в гл. 575. Лечение ацидоза и гипокальциемии обсуждалось в п. 113.8 и 113.9 соответственно.

Иногда могут потребоваться другие инвазивные методы лечения шокового состояния у детей, если введение жидкости и фармакологических средств или другие способы терапии оказываются неэффективны, хотя причина шока считается поддающейся лечению и обратимой. ЭКМО может быть эффективной у маленьких детей с септическим или кардиогенным шоком или служить мостом перед трансплантацией у пациентов, испытывающих трудности после отсоединения аппарата искусственного кровообращения. Устройства, способствующие работе левого или обоих желудочков

сердца, также используются в лечении тяжелой кардиомиопатии и кардиогенного шока в качестве подготовки к трансплантации или до тех пор, пока болезнь сама не пойдет на убыль. Диализ и гемофильтрация применяются в случаях перегрузки жидкостью или отека легких и для удаления медиаторов воспаления.

Перспективными в отношении исхода септического шока оказались биологические медиаторы, такие как активированный белок С и увеличивающий проницаемость бактерицидный белок.

Литература

- Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601–26.
- Kim K. K., Frankel L. R. The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial virus infection. *J Invest Med* 1997; 45: 1.
- Kirov M. Y., Evgenov O. V., Evgenov N. V. et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001; 29: 1860–7.
- Landry D. W., Oliver J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588–95.
- Luce J. M. Novel molecules and mechanisms in critical care medicine. *Crit Care Med* 2002; 30: S1–S95.
- McGee S., Abernethy W. B., Simel D. L. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281: 1022–9.
- Schortgen F., Lacherade J. C., Bruneel F. et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357: 911–6.
- Yunge M., Petros A. Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000; 82: 388–9.

122.3. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Почти 50% детей поступают в ОДИТ с первичным диагнозом респираторный дистресс-синдром/недостаточность дыхания, который часто приводит к остановке дыхания и сердца у детей. Этиология и тяжесть заболевания могут быть самыми разными и в некоторой степени связаны со временем года. Причиной недостаточности дыхания является нарушение газового обмена в легких. К четырем основным расстройствам относятся гиповентиля-

держивать значение гематокрита на уровне 35–40%), повышая насыщение кислородом (95–99%) и PaO_2 (при тяжелой анемии) и повышения сниженного минутного объема сердца. Последний показатель зависит от пульса, жидкостного статуса, ССС и сократительной активности миокарда. Доставка кислорода к тканям не должна превышать нормы, поскольку это не улучшит исхода лечения, но может усугубить осложнения. При избыточно высокой потребности в кислороде (припадки, ожог, высокая температура тела) возможно проще снизить метаболический стресс путем прямой терапии (противосудорожные средства, жаропонижающие агенты).

Сердечно-сосудистые средства (см. также т. 4, гл. 528 и 535). При септическом, кардиогенном, дистрибутивном и (иногда) гиповолемическом шоке могут требоваться различные *хронотропные* и *инотропные* препараты и средства для повышения сопротивления периферических сосудов (*артериальное давление*). Эти препараты

вводят в отделениях интенсивной терапии через катетер в центральной вене. Они увеличивают потребление кислорода и повышают риск аритмии (табл. 122.11). Наиболее часто первым вводят дофамин, который предпочтителен при кардиогенном шоке. Адреналин обладает сходными с дофамином свойствами, но эффективнее повышает тонус периферических сосудов и сильнее действует на сердце. Кроме того, адреналин вызывает больше потребление кислорода миокардом и тем самым повышает риск аритмии. Добутамин при кардиогенном шоке действует более избирательно, чем адреналин и дофамин, и снижает постнагрузку. Изопротеренол может привести к тяжелой тахикардии, снижению коронарной перфузии и к ишемии миокарда. Норадреналин и фенилэфрин (мезатон) особенно эффективны при низком ССС. Часто используют комбинации различных инотропных агентов. Так, обычно комбинируют низкие дозы дофамина с адреналином, добутамин с норадреналином или дофамин с добутамином. Эти агенты вводят путем

Таблица 122.11

Сердечно-сосудистые препараты для лечения шока

Препарат	Эффект	Доза	Примечание
Дофамин	Усиливает сокращения (в пределах указанных доз) Увеличивает кровообращение в почках (в низкой/промежуточной дозе) Сосудосуживающее действие (высокие дозы)	Низкая доза — 1–5 мкг/кг/мин Промежуточная доза — 5–15 мкг/кг/мин Высокая доза — 15–25 мкг/кг/мин	Повышенный риск аритмии при высокой дозе Следует вводить в центральную вену
Адреналин	Увеличивает темп и силу сокращений сердца Сильное сосудосуживающее действие	0,05–3,0 мкг/кг/мин	Может снизить перфузию почек Вызывает высокое потребление O_2 сердцем Высокий риск аритмии
Добутамин	Увеличивает ЧСС Слабо действует на ЧСС Периферический вазодилататор, особенно во внутренних органах	1–20 мкг/кг/мин	Обладает слабым сосудосуживающим свойством (в высоких дозах) Хорошо применять при кардиогенном шоке; усиливает сокращения сердца и снижает постнагрузку
Изопротеренол	Сильно стимулирует ЧСС Сильный бронходилататор Не влияет на ЧСС	0,05–2,0 мкг/кг/мин	Увеличивает потребление O_2 Может вызвать аритмию
Норадреналин	Сильный сосудосуживающий агент Слабое действие на ЧСС	0,05–1,5 мкг/кг/мин	Вызывает кратковременное повышение АД (ССС) Увеличивает потребление O_2 , тенденция к аритмии
Фенилэфрин	Сильный сосудосуживающий агент Можно применять при слабовыраженной тахикардии благодаря рефлекторному замедлению ритма сердца	0,05–2,0 мкг/кг/мин	Может вызвать неожиданную гипертензию Увеличивает потребление O_2
Амринон	Сильный инотропный агент Сильный хронотропный агент Сильный вазодилататор	Нагрузка 1,5–5,0 мг/кг струйно в течение 20 мин, затем 5–10 мкг/кг/мин	Ингибитор фосфодиэстеразы, замедляет распад цАМФ

непрерывной внутривенной инфузии, тщательно контролируя АД с помощью внутриартериального катетера.

Поскольку при вазодилаторном шоке центральную роль играет истощение вазопрессина в крови, то логично больным, которых не удастся вывести из шокового состояния с помощью катехоламинов, вводить внутривенно вазопрессин. Кроме того, некоторым больным с септическим шоком и всем больным, которым недавно отменили кортикостероиды, следует внутривенно вводить стрессовые дозы гидрокортизона. У значительного числа больных с септическим шоком развивается вторичная недостаточность надпочечников; низкая концентрация кортизола в крови подтвердит диагноз, но лечение следует начинать еще до получения лабораторных данных. Снижение постнагрузки редко рекомендуется на ранней стадии шока, но может быть полезным на стадии выздоровления при кардиогенном шоке (табл. 122.12). Амринон и еще чаще милринон оказывают благотворное действие при кардиогенном шоке, поскольку они повышают сократительную способность сердечной мышцы и снижают постнагрузку. Некоторым больным с рефрактерным шоком можно также вводить внутривенно метиленовый синий и ангиотензин II. Метиленовый синий усиливает работу миокарда, что позволяет снизить применение инотропных агентов, и поддерживает снабжение кислородом. Ангиотензин II как сосудосуживающее средство в 40 раз активнее норадреналина.

Другие способы поддержки при шоке. Способы целенаправленной терапии осложнений при шоке представлены в табл. 122.13. При тяжелом шоке часто нарушается коагуляция крови; ДВС-синдром обсуждается в гл. 575. Лечение ацидоза и гипокальциемии обсуждалось в п. 113.8 и 113.9 соответственно.

Иногда могут потребоваться другие инвазивные методы лечения шокового состояния у детей, если введение жидкости и фармакологических средств или другие способы терапии оказываются неэффективны, хотя причина шока считается поддающейся лечению и обратимой. ЭКМО может быть эффективной у маленьких детей с септическим или кардиогенным шоком или служить мостом перед трансплантацией у пациентов, испытывающих трудности после отсоединения аппарата искусственного кровообращения. Устройства, способствующие работе левого или обоих желудочков

сердца, также используются в лечении тяжелой кардиомиопатии и кардиогенного шока в качестве подготовки к трансплантации или до тех пор, пока болезнь сама не пойдет на убыль. Диализ и гемофильтрация применяются в случаях перегрузки жидкостью или отека легких и для удаления медиаторов воспаления.

Перспективными в отношении исхода септического шока оказались биологические медиаторы, такие как активированный белок С и увеличивающий проницаемость бактерицидный белок.

Литература

- Butt W.* Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601–26.
- Kim K. K., Frankel L. R.* The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial virus infection. *J Invest Med* 1997; 45: 1.
- Kirov M. Y., Evgenov O. V., Evgenov N. V. et al.* Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001; 29: 1860–7.
- Landry D. W., Oliver J. A.* The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588–95.
- Luce J. M.* Novel molecules and mechanisms in critical care medicine. *Crit Care Med* 2002; 30: S1–S95.
- McGee S., Abernethy W. B., Simel D. L.* Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281: 1022–9.
- Schortgen F., Lacherade J. C., Bruneel F. et al.* Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357: 911–6.
- Yunge M., Petros A.* Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000; 82: 388–9.

122.3. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Почти 50 % детей поступают в ОДИТ с первичным диагнозом респираторный дистресс-синдром/недостаточность дыхания, который часто приводит к остановке дыхания и сердца у детей. Этиология и тяжесть заболевания могут быть самыми разными и в некоторой степени связаны со временем года. Причиной недостаточности дыхания является нарушение газового обмена в легких. К четырем основным расстройствам относятся гиповентиля-

Таблица 122.12

Вазодилататоры/снижение постнагрузки

Препарат	Эффект	Доза	Примечание
Нитропруссид	Вазодилататор (в основном, артериальный)	0,5–1,0 мкг/кг/мин	Быстрый эффект Длительное введение (если > 48 ч, есть риск отравления цианидом)
Нитроглицерин	Вазодилататор (в основном, венозный)	1–20 мкг/кг/мин	Быстрый эффект Риск повышения ВЧД
Простагландин E ₁	Вазодилататор Поддерживает открытым боталлов проток у новорожденных	0,05–0,2 мкг/кг/мин	Может вызвать гипотензию Риск апноэ при непрерывном введении
Гидралазин	Прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы артериол	0,1–2,0 мг/кг; можно начинать с низкой дозы и повышать дозу при повторном введении до достижения эффекта	Гипотензия и рефлекторная тахикардия При постоянном применении вызывает эффект, подобный волчанке

Таблица 122.13

Целенаправленная терапия дисфункции органной системы при шоке

Система	Нарушения	Цель	Терапия
Дыхание	ОРДС Респираторная мышечная слабость Центральное апноэ	Предупредить/лечить: гипоксию и респираторный ацидоз Предупредить баротравму Снизить работу дыхания	Кислород Ранняя интубация трахеи и ИВЛ ПДКВ Пермиссивная гиперкапния Высокочастотная ИВЛ ЭКМО
Почки	Преренальная недостаточность Почечная недостаточность	Предупредить/лечить: гиповолемию, гиперволемию, гиперкалиемию, метаболический ацидоз, гипер/гипонатриемию и гипертензию	Разумное введение жидкости Контроль электролитов в сыворотке крови Низкие дозы дофамина Фуросемид (лазикс) Диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация
Гематологическая	Коагулопатия (ДВС-синдром) Тромбоз	Предупредить/лечить: кровотечения Предупредить/лечить: аномальное свертывание	Витамин К Свежезамороженная плазма Тромбоциты Гепаринизация Активированный белок С Антитромбин III
ЖКТ	Стрессовая язва Кишечная непроходимость Бактериальная транслокация	Предупредить/лечить: желудочное кровотечение Предупредить аспирацию, вздутие живота Избегать атрофии слизистой оболочки	H ₂ -блокирующие агенты или ингибиторы протонного насоса Назогастральная интубация Раннее питание через зонд
Эндокринная	Недостаточность надпочечников, первичная или вторичная (из-за постоянной кортикостероидной терапии)	Предупредить/лечить: надпочечниковый кризис	Стрессовая доза кортикостероидов, если их раньше не применяли Физиологическая доза, если предполагается первичная недостаточность при сепсисе
Метаболизм	Метаболический ацидоз	Коррекция причины Нормализация pH	Лечить гиповолемию (введение жидкости), слабую сердечную функцию (введение жидкости, инотропные агенты) Улучшить почечную экскрецию кислот Низкие дозы 0,5–2,0 ммоль/кг натрия бикарбоната, если нет реакции, pH < 7 и адекватная вентиляция (удаление CO ₂)

ция, нарушение диффузии, внутрилегочное шунтирование и несоответствие вентиляции и перфузии. Причины можно классифицировать по возрасту, анатомическим порокам или нарушениям, включая 1) работу легких и грудной клетки, 2) нервно-мышечную систему и 3) регуляцию дыхания ЦНС. Клиническое исследование обычно помогает определить причину. Учащенное дыхание и необходимые для этого усилия (тахипноэ и одышка) предполагают механические проблемы в легких и грудной стенке. Нервно-мышечное расстройство может привести к прогрессирующему ослаблению работы легких и утомлению. Патология ЦНС может проявиться как в виде других неврологических признаков (кома, отсутствие рефлексов, слабость), так и в виде различных респираторных нарушений, включая брадипноэ, апноэ и дыхание Чейна–Стокса. Различные детские болезни, приводящие к респираторному дистрессу и дыхательной недостаточности, которые требуют ИВЛ, представлены в табл. 122.14 и обсуждаются в т. 4, гл. 458 и 460.

Патогенез. Респираторная недостаточность — это неспособность дыхательной системы осуществлять обмен кислорода и углекислого газа между воздухом и кровью, что приводит к нарушению снабжения кислородом и выделения углекислого газа и неудовлетворению потребностей организма. Физиология дыхания и газового обмена обсуждается в т. 4, гл. 457, 458 и 460. Поглощение кислорода и выделение углекислого газа происходят на мембране дыхательного пути, поскольку оба газа движутся вдоль своих соответствующих градиентов концентрации, и на границе между фазой крови в конце капилляра и газовой фазой (воздух) внутри альвеол достигается равновесное давление для каждого газа. Во вдыхаемом атмосферном (в комнате) воздухе P_{O_2} составляет примерно 159 мм рт. ст., а внутри альвеол (*альвеолярный газ*) в норме P_{O_2} равно 104 мм рт. ст. P_{O_2} альвеолярного газа ниже из-за увлажнения и постоянного поглощения кислорода легочной кровью. При более высоком содержании кислорода в атмосферном вдыхаемом воздухе повышается как P_{O_2} альвеолярного воздуха ($P_{A_{O_2}}$), так и градиент кислорода между альвеолярным воздухом и кровью в легких, что приводит к повышению поглощения кислорода. Углекислый газ диффундирует через дыхательную мембрану настолько быстро, что P_{CO_2} в смешанной венозной крови и альвеолярном воздухе почти одинаковое. В атмосферном воздухе P_{CO_2} близко к нулю, а у

Таблица 122.14

Анатомическая классификация дыхательной недостаточности

Легкие	Дыхательный насос
Обструкция центрального дыхательного пути	Деформация грудной стенки
Трахеобронхомаляция	Кифосколиоз
Подскладочный стеноз	Грыжа диафрагмы
Эпиглоттит	«Болтающаяся» грудная клетка
Круп	Релаксация диафрагмы
Паралич голосовых связок	Асфиксирующая грудная дистрофия
Вдыхание инородного тела	Гипоплазия легких
Аденотонзиллярная гипертрофия	
Почти удушье	
Обструкция периферических дыхательных путей	Ствол мозга
Бронхиолит	Апноэ во сне
Астма	Центральная гиповентиляция
Аспирация	Отравление
Муковисцидоз	Травма
Бронхомаляция	Инфекция ЦНС
Диффузное альвеолярное нарушение (ОРДС)	Спинной мозг
Сепсис	Травма
Воспаление легких	Полиомиелит
Отек легких	Болезнь Верднига–Гоффманна
Почти утопление	Нервно-мышечные
Легочная эмболия	Послеоперационное повреждение диафрагмального нерва
Контузия легких	Синдром Гийена–Барре
Шок	Мышечная дистрофия
ССВР	

Halfaer M., Nichols D., Rogers M. Developmental Physiology of the respiratory system. In: Textbook of Pediatric Intensive Care, 2nd ed. / M. C. Rogers (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. — P. 104–33.

здорового человека альвеолярное и венозное P_{CO_2} составляет около 40 мм рт. ст.

Эти соотношения описываются уравнением для альвеолярного газа:

$$P_{A_{O_2}} = [F_{iO_2}(P_b - P_{H_2O})] - (P_{A_{CO_2}}/R),$$

где F_{iO_2} — фракция вдыхаемого кислорода (например, при вдыхании кислорода из комнатного

воздуха, содержащего 21% кислорода, F_{iO_2} будет составлять 0,21); P_b — барометрическое давление (примерно 760 мм рт. ст. на уровне моря); P_{H_2O} — давление водяного пара (который разбавляет сухой кислород атмосферы), составляющее около 47 мм рт. ст.; R — респираторный коэффициент, который принимается за 0,8 и может быть рассчитан по формуле:

$$R = \text{CO}_2 \text{ продуцируемый} / \text{O}_2 \text{ поглощенный.}$$

Таким образом, P_{aO_2} у больного, который дышит комнатным воздухом и имеет P_{aCO_2} равное 40 мм рт. ст., будет

$$P_{aO_2} = [0,21 (760 - 47)] - (40/0,8) = 100 \text{ мм рт. ст.}$$

Если больной дышит смесью газов с F_{iO_2} , равным 0,5, то P_{aO_2} составит 306 мм рт. ст. **Альвеоларно-артериальный градиент кислорода** представляет собой разницу между предсказываемым $P_{A_{O_2}}$ и измеренным артериальным P_{O_2} (P_{aO_2}). Этот градиент используют для оценки тяжести нарушения газового обмена. Если пациент дышит газовой смесью с F_{iO_2} , равным 0,5, и его P_{aO_2} составляет 100 мм рт. ст., а P_{aCO_2} в норме, то градиент будет 206 (306 – 100). При сравнении его с нормальным альвеоларно-артериальным градиентом, который у здоровых молодых людей, дышащих воздухом на уровне моря, меньше 10 мм рт. ст., становится ясным, что газовый обмен у данного ребенка нарушен. Альвеоларно-артериальный градиент выше 300 мм рт. ст. при F_{iO_2} во вдыхаемом воздухе равным 1 указывает на серьезное нарушение оксигенации и на возможную необходимость ИВЛ.

Вентиляция (V) — это количество газа, вдыхаемого легкими и выдыхаемого из них, а **перфузия (Q)** — это количество смешанной венозной крови, поступающей в капиллярное русло легких. Взаимосвязь между вентиляцией и перфузией в легких определяется *отношением V/Q* . Газовый обмен оптимален, если вентиляция и перфузия распределены в легких в одинаковой пропорции, т. е. в норме $V/Q = 1$. В то же время существует определенная неоднородность в распределении перфузии и вентиляции в нормальных легких (см. т. 4, гл. 458). Респираторные заболевания могут вызывать различные патологические отклонения от нормального соотношения вентиляции и перфузии, которые определяются термином « V/Q -несоответствие». Компенсаторные механизмы, восстанавливающие нормальное соотношение V/Q , могут оказаться

недостаточными, и потенциально возможны ситуации, при которых легкие вентилируются, но не перфузируются ($V/Q = \infty$) или перфузируются, но не вентилируются ($V/Q = 0$). Дополнительная доставка кислорода может повысить $P_{A_{O_2}}$ у больных с несоответствием V/Q .

Мертвая зона вентиляции создается, когда вдыхаемый газ попадает в области, в которых не происходит перфузия. Имеется определенное количество нормальных анатомических мертвых зон, так как вдыхаемый воздух проходит через нос, носоглотку, трахею и дыхательные пути. Но альвеоларная (легочная) мертвая зона возникает, если альвеолы вентилируются, но не перфузируются. Это происходит в результате патофизиологического процесса, который нарушает кровообращение в легочном капиллярном русле, например при легочной эмболии, легочной гипотензии или обструктивной болезни легких.

Объем газа, входящего и выходящего из носа или рта за одно дыхание, составляет дыхательный объем. Альвеоларная вентиляция — объем воздуха, входящего в альвеолы и выходящего из них за минуту, определяется по формуле:

$$\text{Альвеоларная вентиляция} = (\text{дыхательный объем} - \text{мертвая зона}) \times \text{частота.}$$

Альвеоларная вентиляция определяет скорость выдыхания углекислого газа. Болезни, вызывающие увеличение мертвой зоны, приводят к снижению альвеоларной вентиляции, и если повышение дыхательного объема или частоты дыхания не смогут этого компенсировать, увеличится P_{aCO_2} .

Если альвеолы перфузируются, но не вентилируются, то эта часть легких действует как *внутрилегочный шунт* и смешанная венозная кровь шунтируется в системную артериальную циркуляцию, не входя в контакт с вдыхаемым кислородом. Такая кровь не участвует в газовом обмене. Происходящее в результате этого повышение содержания углекислого газа в артериальной крови обычно быстро буферивается, так что эффект P_{aCO_2} незначителен, но снижение содержания кислорода приводит к снижению P_{aO_2} . Таким образом, болезни, увеличивающие внутрилегочное шунтирование, приводят к гипоксемии. Обусловленная шунтом гипоксемия может быть тяжелой и часто служит показанием к ИВЛ. Примерами болезней, увеличивающих внутрилегочное шунтирование, являются ОРДС, воспаление легких, легочное кровотечение,

ателектаз и отек легких. При наличии шунта дополнительный кислород не всегда способен повысить Pa_{O_2} .

Дыхательная недостаточность также может быть следствием либо заболевания легких, либо дисфункции респираторного насоса (см. табл. 122.14). Заболевания дыхательных путей, альвеол, легочной циркуляции по отдельности или в комбинации приводят к гипоксемии. Когда заболевание легких приводит к легочной недостаточности, у больного отмечаются одышка, учащенное дыхание и увеличенная альвеолярная вентиляция, которые вызывают респираторный алкалоз; дополнительно может нарушаться работа респираторного насоса. ЦНС и респираторные мышцы работают координированно подобно респираторному насосу; нарушение функции ЦНС, нервно-мышечной или мышечной функции может вызвать респираторную недостаточность.

Недостаточная активность респираторного насоса приводит к гиповентиляции, снижению вентиляции альвеол и к гипокапнии. Кроме того, может развиваться гипоксемия, в этом случае лечение включает дополнительное снабжение кислородом или вентиляцию с положительным давлением.

Клинические проявления. У детей с угрожающей дыхательной недостаточностью вследствие легочного заболевания наблюдаются расстройство дыхания, учащенное дыхание, или *тахитноэ*, усиленная работа участвующих в дыхании мышц, межреберная, надключичная и подреберная *ретракция*, которая у детей гораздо более выражена, чем у взрослых из-за повышенной эластичности грудной стенки. Надвигающуюся дыхательную недостаточность, обусловленную дисфункцией респираторного насоса, бывает трудно распознать, поскольку у таких детей может не быть никаких признаков расстройства дыхания. У больного с нервно-мышечным заболеванием или болезнью Верднига-Гоффманна из-за слабости ретракция может быть незаметна. Другие причины недостаточной работы респираторного насоса, такие как наркотическое отравление или опухоль мозга, приводят к снижению вентиляции и гиповентиляции. Таких детей можно распознать по ненормальной частоте дыхания и поверхностному дыханию.

Диагностика. Расстройство дыхания у детей обычно диагностируется на основании анамнестических данных и результатов физикального обследования; тяжелое расстройство требует немедлен-

ного вмешательства еще до диагностических процедур и анализов. Некоторые больные могут не перенести такие процедуры, как пункция артерии для определения газов крови или рентгенологическое исследование; перемещение в неудобное положение может еще больше затруднить дыхание. В такой ситуации лучше всего оставить больного в наиболее удобном для него положении, дать кислородную маску или провести лечение аэрозолем. Если эти меры не переносятся больным и не дают улучшения, необходима эндотрахеальная интубация для обеспечения проходимости дыхательных путей (см. п. 122.1).

Лабораторные исследования. Хотя клиническое состояние ребенка может требовать немедленной интубации или ИВЛ, в большинстве случаев возможно и полезно сначала определить парциальное давления газов (Pa_{O_2} , P_{aCO_2}) и рН (см. п. 113.8 и гл. 460) и начать неинвазивный мониторинг с помощью пульсоксиметрии. Гипоксемическая респираторная недостаточность определяется как Pa_{O_2} меньше 60 мм рт. ст. при F_{iO_2} больше 0,6 (в отсутствие цианотической болезни сердца). Гиперкапническая респираторная недостаточность определяется при P_{aCO_2} выше 50 мм рт. ст. Кроме данных анализа газов крови, при принятии решения о начале ИВЛ следует учитывать причину респираторной недостаточности, возможность ее устранения другими методами, общий клинический статус больного и его возможное изменение. Пациент с дисфункцией респираторного насоса в результате передозировки наркотика может иметь повышенное P_{aCO_2} более 50 мм рт. ст., но быстро отвечает на введение антагониста наркотика, ИВЛ может не понадобиться. Напротив, у больного, у которого легочное заболевание привело к гипоксемии и одышке и который, как кажется, адекватно реагирует на дыхание кислородом, P_{aCO_2} вначале может быть ниже нормы (респираторный алкалоз). Однако, когда такой больной утомляется, у него происходит резкое повышение P_{aCO_2} , которое может указывать на угрожающую дыхательную недостаточность, даже если P_{aCO_2} все еще остается ниже 50 мм рт. ст.

Лечение. При остановке дыхания или повторяющемся апноэ требуется немедленная поддержка дыхания. При тяжелом шоке также может быть необходима ИВЛ, даже если газы крови находятся в допустимых пределах нормы, поскольку нужно увеличенное снабжение кислородом жизненно

важных органов. В состоянии шока расстройство дыхания часто является следствием метаболического ацидоза; ИВЛ улучшает дыхание и снижает продукцию молочной кислоты. ИВЛ может потребоваться при остром неврологическом расстройстве, так как вентиляция легких может быть недостаточной или отсутствовать, могут быть утрачены защитные дыхательные рефлексы (кашель, позыв на рвоту) или имеет место гипервентиляция, вызванная терапевтическими средствами. Интубация и восстановление дыхания обсуждались в гл. 121 и 122.1. ИВЛ обсуждается в п. 122.4.

122.4. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Основные положения и терминология¹. Аппарат искусственной вентиляции под положительным давлением является основой ИВЛ в отделениях интенсивной терапии для взрослых, детей и неонатальном отделении. Во время вентиляции с положительным давлением ток газа при вдохе и выдохе идет по градиенту давления воздуха между открытым дыхательным путем и альвеолами. Давление создается у входа в дыхательный путь с помощью плотно облегающей маски, соединенной с вентилятором (маска непрерывного положительного давления в дыхательном пути), или с компрессионным дыхательным мешком, соединенным с источником газа — вентиляцией с помощью дыхательного мешка, или и с тем и с другим — дыхательный мешок с двухуровневым давлением в дыхательном пути. В ОДИТ вентиляцию чаще всего осуществляют интубацией трахеи с помощью ЭТТ или, реже, вскрывая трахею и вводя в ее просвет канюлю (трахеостомия). Адаптер ЭТТ, соединенный с трубкой вентилятора, рассматривается как вход в дыхательный путь. Во время вдоха давление на входе в дыхательный путь выше альвеолярного давления, поэтому газ идет в легкие и наполняет их. Выдох обычно является пассивным процессом и происходит потому, что к концу вдоха альвеолярное давление превышает давление в дыхательном пути.

Давление. ПДВ происходит во время максимального вдоха. ПДКВ помогает поддерживать объем спокойного выдоха легких. Таким образом, максимальный градиент давления представляет собой разницу между ПДВ и ПДКВ. Среднее давление в дыхательном пути можно увеличить, повышая ПДКВ, ПДВ, отношение времени вдоха к времени выдоха (отношение вдох/выдох) или увеличивая поток вдыхаемого воздуха (рис. 122.22). Увеличение среднего давления в дыхательном пути с помощью вентилятора используется в лечении гипоксемии, не реагирующей на увеличение F_{iO_2} . Улучшение оксигенации при этом происходит, по-видимому, за счет снижения числа спавшихся альвеол или за счет перераспределения жидкости в легких.

Составляющие искусственного дыхания. Каждый полный цикл ИВЛ состоит из времени, отведенного на вдох (Вд-время) и длящегося до начала выдоха, и на время выдоха (Выд-время). Сумма Вд-времени и Выд-времени равна времени, отведенному на один цикл дыхания (вдох-выдох). Количество таких циклов, производимых аппара-

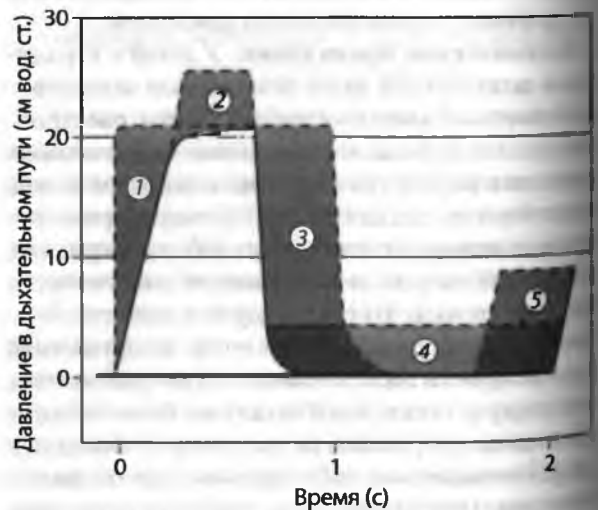


Рис. 122.22. Пять разных путей повышения среднего давления в дыхательном пути (Harris T. R., Wood B. R. *Physiologic Principles. In: Assisted Ventilation of the Neonate. 3rd ed.* / J. P. Goldsmith, E. H. Karotkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996):

1 — увеличение потока вдыхаемого воздуха, образующее на графике меандр; 2 — увеличение ПДВ; 3 — изменение на противоположное отношение времени вдоха ко времени выдоха или продление времени вдоха без изменения его скорости; 4 — увеличение ПДКВ; 5 — увеличение скорости вентиляции уменьшением времени выдоха без изменения времени вдоха

¹ См. также т. 4, гл. 458.

гом искусственного дыхания в минуту, называется *частотой вентиляции*. Частота определяет время, отведенное на один цикл. Например, при частоте 20 это время составляет 3 с. На большинстве аппаратов можно установить либо Вд-время, либо отношение Вд/Выд. Так, если задано Вд-время в 1 с, а весь цикл дыхания проходит за 3 с, то отношение Вд/Выд будет 1/2 с. Если задано отношение Вд/Выд как 1:3, то Вд-время составит 0,75 с, а Выд-время — 2,25 с.

Изменение объема легких во время вдоха называется *дыхательным объемом (ДО)*. Этот объем выше *функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ)*, т. е. выше конечного объема легких после выдоха. Условно, поток воздуха измеряется в л/мин, а Вд-время — в секундах; в педиатрии ДО чаще выражается в миллилитрах, а не в дробных частях литра. Исходя из уравнения альвеолярного газа, для получения нужной величины P_{aO_2} , изменяют ДО или частоту вентиляции (см. п. 122.3).

Контроль давления или контроль объема при ИВЛ. Есть два основных вида искусственной вентиляции под положительным давлением (бокс 122.5). При вентиляции с контролируемым давлением клиницист может регулировать ПДВ и ПДКВ. В начале вдоха давление в дыхательном пути быстро увеличивают, чтобы достичь заданного ПДВ, и это давление поддерживается в течение Вд-времени. При контролируемом давлении объем легких увеличивается до тех пор, пока не достигнет своей емкости при данном ПДВ или до момента начала выдоха. Таким образом, ДО не задается, а скорее определяется как градиентом давления при вентиляции, так и работой легких пациента. При вентиляции с контролируемым объемом задается ДО как производное потока воздуха и Вд-времени. Давление в дыхательном пути повышается во время вдоха и достигает пика после доставки всего ДО. Иными словами, ПДВ не задается, но определяется ДО и работой легких.

Взаимодействие аппарата искусственного дыхания и пациента. Если ребенок не пытается дышать самостоятельно, аппарат искусственного дыхания полностью контролирует его дыхание. Если ребенок пытается дышать, то клинический эффект может зависеть от того, в какой степени вентилятор работает синхронно с собственными дыхательными усилиями пациента. Может случиться так, что больной, состояние которого улучшается и ему поэтому дают меньше седативных средств,

◆ Бокс 122.5. Вентиляция с контролируемым давлением и объемом

Вентиляция с контролируемым давлением

Вентиляция с постоянным давлением

Вентиляция с переменным объемом воздуха; снижение риска баротравмы

В соответствии с податливостью или сопротивлением пациента можно менять объемы подаваемого воздуха при сохранении постоянного давления

Изменения давления во время вдоха и выдоха может привести к изменению частоты вентиляции

Вентиляция с контролируемым объемом

Вентиляция с постоянным объемом воздуха (ДО); снижение риска гиповентиляции или гипервентиляции

Вентиляция с переменным давлением (ПДВ)

Изменения в податливости или сопротивлении пациента могут привести к потенциально опасной подаче избыточного объема воздуха (необходим более строгий контроль объема вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, содержания углекислого газа и подаваемого давления)

при попытке отсоединить его от аппарата не сможет самостоятельно сделать вдох и будет испытывать удушье. Пациенты также могут испытывать беспокойство, если газ поступает в их дыхательные пути в то время, когда они стараются выдохнуть. При отсутствии синхронности часто бывает необходимым введение седативных или паралитических агентов, что продлевает время интубации и ИВЛ. Кроме того, можно причинить баротравму или травму легких давлением. Ведется работа по усовершенствованию ИВЛ для улучшения синхронизации больного и аппарата искусственного дыхания.

Синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких (СППВ) позволяет большую согласованность работы аппарата с собственными усилиями больного. Во время СППВ вентилятор позволяет ребенку самому запускать дыхательный процесс путем спонтанной попытки сделать вдох (рис. 122.23). Если пациент слишком долго не может начать самостоятельно дышать, вдох запускается аппаратом искусственного дыхания — принудительное дыхание. Частота вентиляции определяет общее время, заданное для одного цикла дыхания, и в этом времени имеется окно, чтобы позволить пациенту самому инициировать вдох. Если больной не пытается спонтанно дышать во время этого окна, вдох инициирует

вентилятор. СППВ может быть как с контролируемым давлением, так и с контролируемым объемом. Больной может спонтанно дышать чаще, чем заданная частота СППВ; в этом случае он вдыхает свежий газ из аппарата при заданном ПДКВ, но вентилятор не помогает ему дышать.

СППВ не позволяет полностью спонтанной вентиляции. Больные делают вдох, но не могут контролировать, когда вдох заканчивается и вентилятор переходит к выдоху. Больные не могут контролировать Вд-время при дыхании с помощью вентилятора, даже если они могут контролировать это время при самостоятельном дыхании во время окна. Режим поддерживающего давления позволяет пациентам дышать спонтанно. Вентилятор помогает ребенку дышать при каждом вдохе, подавая предопределенное давление в дыхательный путь, превышающее заданное ПДКВ. Ребенок может контролировать скорость дыхания и длительность вдоха, так что дыхание можно назвать самостоятельным. Многие аппараты искусственной вентиляции могут работать в режиме как поддерживающего давления, так и СППВ. Если пациент пытается вдыхать воздух, можно применять режим поддерживающего давления, если же он не дышит во время окна, то используют СППВ.

Мониторинг и сигналы тревоги. За неконтролируемыми показателями требуется постоянное наблюдение. Так, при вентиляции с контролируемым давлением постоянно отслеживается ДО. При вентиляции с контролируемым объемом ведется наблюдение за давлением в дыхательном

пути; необходимо следить, чтобы пик давления не превышал заданного предела. Мониторинг F_{iO_2} проводят с помощью кислородного анализатора.

Сигналы тревоги должны быть установлены для многих событий, включая высокое или низкое давление в дыхательном пути, отсутствие потока воздуха (апноэ), отключение электрической сети, высокий или низкий объем выдыхаемого воздуха, высокий или низкий минутный объем. При появлении сигнала тревоги следует определить, произошло ли нарушение в работе вентилятора или изменилось состояние пациента. Важность частого физикального обследования невозможно переоценить. Это наиболее быстрый способ оценить различные проблемы при ИВЛ, такие как отсутствие синхронности пациент-вентилятор, закупорка ЭТТ, баротравма, пневмоторакс или случайная экстубация.

Подходы к ИВЛ. Градиент давления, наполняющий легкие, должен превышать механические возможности респираторной системы пациента. В т. 4, гл. 458 обсуждаются податливость, сопротивление и постоянная времени респираторной системы. Респираторные заболевания снижают эластичность легких и/или повышают сопротивление дыхательных путей. Стратегия ИВЛ заключается в устранении физиологических нарушений и несоответствия вентиляции и перфузии.

Болезни со сниженной эластичностью легких. Эластичность легких снижается при разных заболеваниях, повреждающих паренхиму легких, таких как ОРДС, ателектаз, пневмония, отек легких

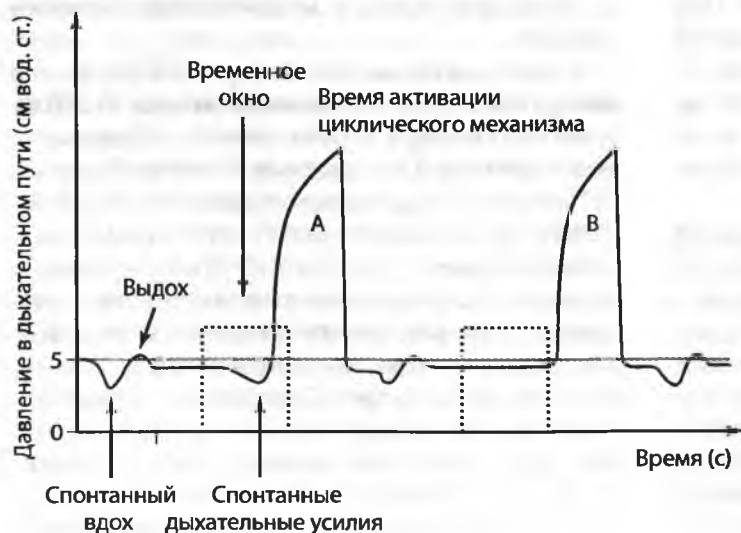


Рис. 122.23. Синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких. В заданные интервалы активируется временной контур и появляется окно (отмеченная штрихами область). Если пациент начинает дышать во время окна, тогда вентилятор обеспечивает принудительное дыхание в фиксированное время после окна (Banner M. J., Gallagher T. J. Respiratory failure in the adult: Ventilatory support. In: Mechanical ventilation / R. R. Kirby, R. A. Smith, D. A. Desautels (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1985)

и легочное кровотечение. При всех этих болезнях снижается ФОЕ, поскольку воздушное пространство внутри альвеол заполняется аномальной жидкостью или, как при ателектазе, альвеолы спадаются из-за уменьшения количества выстилающего их сурфактанта. Уменьшенные альвеолы труднее наполнить воздухом. Когда кровь попадает в плохо вентилируемые отделы легких, увеличивается внутрилегочное шунтирование. Одна из целей ИВЛ при сниженной эластичности легких — уменьшить шунтирование, улучшая вентиляцию перфузируемых отделов легких. При сниженной ФОЕ следует увеличить среднее давление в дыхательном пути, чтобы восстановить ателектазные области легких; обычно это достигается путем повышения ПДКВ, хотя при повышении ПДВ среднее давление в дыхательном пути также увеличивается (см. рис. 122.22).

Чтобы достичь данного ОД при сниженной эластичности, требуется более высокий градиент давления. Это означает, что при вентиляции с контролируемым объемом ПДВ должно быть выше, чем у пациентов с нормальными легкими. Если применяют вентиляцию с контролируемым давлением, ОД при заданной величине ПДВ будет ниже, чем у пациентов с нормальными легкими. При болезнях со сниженной эластичностью легких может оказаться эффективным повышение скорости вентиляции, так чтобы легкие быстрее наполнялись и освобождались. Если давление вентилятора или его скорость увеличены недостаточно, чтобы компенсировать сниженную эластичность, развивается гиперкапния.

Болезни с увеличенным сопротивлением.

Сопротивление увеличивается при разных болезнях, сопровождающихся сужением просвета дыхательных путей за счет отека, спазма или любого материала, закупоривающего просвет. Поскольку диаметр просвета уменьшается во время выдоха, увеличенное сопротивление в большей степени влияет на выдыхаемый поток воздуха, чем на вдыхаемый. Сопротивление в дыхательных путях повышается при астме, бронхолите, легочной дисплазии, вдыхании дыма и муковисцидозе.

При болезнях с увеличенным сопротивлением дыхательного пути часто увеличивается как внутрилегочное шунтирование, так и мертвая зона вентиляции. Шунт образуется, когда увеличенное сопротивление значительно препятствует потоку воздуха, снижая вентиляцию альвеол, которые продолжают перфузироваться. Мертвая зона об-

разуется, если увеличенное сопротивление приводит к захвату газа областями легких с раздутыми альвеолами. Эти раздутые области давят на окружающие структуры, снижая капиллярное кровообращение в легких. Увеличение и шунтирования мертвой зоны приводят к значительной гипоксемии и гиперкапнии. При увеличенном сопротивлении требуется более высокое давление, чтобы поток газа достиг конечных воздушных мешков. Поэтому при ИВЛ с контролируемым объемом для получения нужного ДО повышают ПДВ. Если используют вентиляцию с контролируемым давлением, то при одном и том же давлении ДО в легких с увеличенным сопротивлением будет меньше, чем в нормальных легких.

Увеличенное сопротивление может привести к повышению постоянной времени (см. т. 4, гл. 456 и 458), если только оно не сопровождается снижением эластичности, что редко бывает при заболеваниях с увеличенным сопротивлением. Увеличение постоянной времени (время, необходимое для того, чтобы газ заполнил альвеолы или вышел из них) требует продления времени вдоха и выдоха. Если частота вентиляции будет слишком высокой, а время вдоха и выдоха слишком коротким, состояние легких при таких заболеваниях может ухудшиться. Это приводит к явлению, известному как захват газа, когда циклы вентилятора возвращаются к вдоху до того, как легкие успеют полностью выдохнуть воздух. Дыхательные циклы накладываются друг на друга, все больше и больше газа захватывается, в результате чего увеличивается ФОЕ. Это неизбежно ведет к раздуванию легких, предрасполагает к пневмотораксу и хронической баротравме, к снижению эластичности.

Начало ИВЛ. ИВЛ проводят для поддержки работы нормальных легких или при заболеваниях со сниженной эластичностью легких или увеличенным сопротивлением (табл. 122.15). Для поддержки нормальных легких частота вентиляции может быть немного выше нормальной частоты дыхания для данного возраста, потому что ДО вентилятора обычно выше ДО здорового человека, который составляет 5–7 мл/кг. Обычный предел ДО вентиляторов был снижен с 10–15 до 8–10 мл/кг. При вентиляции с контролируемым давлением первоначальная величина ПДВ 20–25 см вод. ст. бывает достаточна для получения адекватного ДО, но это нужно немедленно проверить путем наблюдения за расширением грудной клетки и измерения ДО.

Таблица 122.15

Показания к началу ИВЛ

	Нормальные легкие	Сниженная эластичность	Увеличенное сопротивление
ДО	8–12 мл/кг (устанавливается при ИВЛ с контролируемым объемом и доводится при ИВЛ с контролируемым давлением)	10–12 мл/кг (может быть меньше, если давление заполнения легких слишком высокое; например, риск объемной травмы)	10–12 мл/кг (может быть меньше, если необходимо слишком высокое давление заполнения; например, риск баротравмы)
Частота дыхания в минуту	Возрастная физиологическая норма или ниже (в зависимости от используемого ДО; например, у грудных детей нормальная частота — 30, у начинающих ходить — 20, у подростков 16)	Может потребоваться более высокая скорость для поддержания адекватной минутной вентиляции	Часто требуется более низкая скорость для осуществления полного выхода воздуха из легких
ПДВ	Начальное ПДВ — 20–25 см вод. ст.; контролировать адекватное расширение грудной клетки и ДО	Может потребоваться более высокое ПДВ для достижения допустимого ДО	Может потребоваться более высокое ПДВ для достижения допустимого ДО
ПДКВ	2–4 см вод. ст. для предотвращения ателектаза	Часто требуется более высокое ПДКВ для достижения оксигенации и улучшения эластичности (например, 6–10 см вод. ст.) Предвидеть снижение венозного возврата крови и минутного объема сердца	Может потребоваться поддерживать низкое ПДКВ, чтобы избежать усиления захвата воздуха и переполнения легких
Концентрация кислорода (Fio ₂)	Дополнительный кислород может быть не нужен; Однако обычно начинают с Fio ₂ 1, а затем можно быстро снизить до Fio ₂ ≤ 0,5	Начинать с Fio ₂ 1 Попытаться снизить до ≤ 0,6, подводя отношение среднее давление в дыхательном пути/ПДКВ	Начинать с Fio ₂ 1, снизить до достижения адекватной оксигенации и не допускать кислородного отравления
Вд-время	Нормально для возраста Вд/Выд 1:2 или 1:3	Вд-время должно быть достаточным, чтобы произошло восстановление спавшихся сегментов легких	Обеспечить адекватное время вдоха и выдоха, особенно выдоха, чтобы избежать захвата газа (например, Вд/Выд 1:3 или 1:4)

В начале ИВЛ при заболеваниях со сниженной эластичностью легких средние давления в дыхательном пути должны быть выше. Обычно увеличивают ПДКВ, которое постепенно поднимают, чтобы получить адекватную оксигенацию при Fio₂ меньше 0,6. Если используют вентиляцию с контролируемым объемом, ПДВ может быть значительно выше, чем в нормальных легких, и клиницисты должны внимательно следить за сигналами тревоги давления. В случае вентиляции с контролируемым давлением ПДВ должно превышать 30 см вод. ст. Следует строго контролировать ДО. При этих болезнях развивается значительная гипоксемия, и поэтому обычно начинают с величины Fio₂ в 100%, а затем снижают ее, чтобы избежать кислородного отравления. Частоту вентиляции можно установить выше нормальной, поскольку сниженная постоянная времени позволяет увеличить скорость. Обычно время вдоха составляет 0,8–1 с.

При болезнях с повышенным сопротивлением постоянная времени обычно очень высокая. В случае тяжелой астмы частота вентиляции должна быть

установлена на низком уровне (12–16 дыханий в минуту), чтобы обеспечить необходимое время для вдоха и выдоха. При таких заболеваниях ПДКВ обычно стараются снизить до очень низкого уровня — 2–3 см вод. ст., чтобы свести к минимуму риск захвата газа.

Осложнения. ИВЛ может привести ко многим легочным и системным осложнениям. Повреждение легких может быть результатом положительного давления (*баротравма*), *токсического действия кислорода* или избыточного изменения объема легких — *объемная травма*. Объемная травма может остро проявиться в виде выхода воздуха из легких, например пневмоторакса, пневмомедиастинума (эмфизема средостения), легочной интерстициальной эмфиземы и бронхоплевральной фистулы. Она также может стать причиной рецидивирующего повреждения легких, усугубляющего первичное заболевание. Это может произойти из-за того, что альвеолы повторно подвергаются слишком большому раздуванию, как при избыточном ДО, или периодическому спаданию и раздуванию;

если ПДКВ недостаточно, чтобы стабилизировать объем легких в покое. При болезнях с пониженной эластичностью отделы легких с более высокой эластичностью могут получать больше воздуха, чем отделы с меньшей эластичностью, что ведет к объемной травме здоровых отделов. Такой механизм, возможно, вносит свой вклад в хроническое повреждение легких при ОРДС. При болезнях с повышенным сопротивлением отделам легких с более высоким сопротивлением требуется больше времени, чтобы наполниться и освободиться. За это время переполняются отделы с меньшим сопротивлением и меньшей константой времени, происходят захват газов и усиленное раздувание альвеол.

Вентиляция под положительным давлением может оказывать воздействие на сердечно-сосудистую систему. Какая-то часть среднего давления в дыхательном пути передается через легкие и повышает внутригрудное давление. Это может нарушить венозный возврат крови и снизить заполнение правого желудочка. Повышенное внутригрудное давление может сдавливать кровеносные сосуды в легких и увеличивать постнагрузку на правый желудочек, в результате чего межжелудочковая перегородка может сдвинуться к левому желудочку, что приведет к снижению объема и ударного объема левого желудочка. Таким образом, может нарушиться минутный объем сердца. Альтернативное повышение внутригрудного давления может вызвать снижение постнагрузки на левый желудочек. Чистый результат этих воздействий может быть благоприятным или опасным в зависимости от общего статуса сердечно-сосудистой системы у ребенка. В целом высокое среднее давление в дыхательном пути требует внимательного наблюдения за возможными гемодинамическими нарушениями, может потребоваться поддержка с помощью жидкости или инотропных агентов (см. п. 122.2).

ЭТТ может закупориться слизью, гнойными выделениями, кровью из-за травмы в дыхательном пути или из-за того, что ее кусает ребенок. Это срочные, угрожающие жизни осложнения. ЭТТ может нанести повреждение слизистой оболочке трахеи и привести к подскладочному стенозу, который обычно проявляется только после удаления трубки. Подскладочный стеноз может пройти сам, но может, в конце концов, потребоваться хирургическое вмешательство (см. т. 4, гл. 474).

Длительные интубация и ИВЛ могут стать причиной нозокомиальной (внутрибольничной)

инфекции бактериями, которые, как правило, устойчивы к большинству антибиотиков. Такая инфекция, сепсис и недостаточность функции других органных систем являются основной причиной смерти детей с дыхательной недостаточностью.

Другие подходы к лечению детей с ОРДС включают высокочастотную вентиляцию, применение пермиссивной гиперкапнии и использование положения лежа. Высокочастотная вентиляция подразделяется на три отдельные группы: колебательная, струйная и с прерыванием потока воздуха. Во всех трех видах используют очень маленький дыхательный объем (<1 мл/кг), очень высокую частоту (150–1000 дыханий в минуту) и сниженные средние давления в дыхательном пути, благодаря чему ИВЛ проводится в мягкой форме. При пермиссивной гиперкапнии P_{aCO_2} можно повышать до 60–70 мм рт. ст. до тех пор, пока оксигенация больного удовлетворительна (артериальное насыщение кислородом более 92%) и пациент может переносить такую степень ацидоза. Это делается для ограничения баротравмы и объемной травмы. Положение больного лежа, как было показано, улучшает оксигенацию и снижает вызываемое вентиляцией повреждение легких при тяжелом легочном заболевании, но может и не повлиять на исход лечения.

Литература

- Arnold J. H., Anas N. G., Luckett P. et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: A multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28: 3941–2.
- Biarent D. New tools in ventilatory support: High frequency ventilation, nitric oxide, tracheal gas insufflation, non-invasive ventilation. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18: 178–81.
- Curley M. A. Prone positioning of patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Am J Crit Care* 1999; 8: 397–405.
- Harel Y., Niranjana V., Evans B. J. The current practice patterns of mechanical ventilation for respiratory failure in pediatric patients. *Heart Lung* 1998; 27: 238–44.
- Matthews B. D., Noviski N. Management of oxygenation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 459–70.
- Nuckton T. J., Alonso J. A., Kallet R. H. et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281–6.

122.5. СТАБИЛИЗАЦИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Джозеф В. Ди Карло
(Joseph V. DiCarlo)

Этиология и эпидемиология. Функция почек часто нарушается при тяжелых болезнях, не включающих внутреннее заболевание почек. Почечная дисфункция в той или иной степени встречается часто, при этом в одних случаях она может иметь лишь небольшие последствия, в других — вносить свой вклад в синдромы с дисфункцией многих органов. У детей нарушение функции почек чаще всего является следствием шока, сепсиса, гипоксии или нефротоксических медикаментов (см. т. 5, гл. 666). Тяжелое врожденное заболевание сердца является фактором риска угрожающего жизни некроза коркового и мозгового вещества почек из-за их ишемии. Среди грудных детей с гипоперфузией и ишемическим повреждением почек 50% страдают врожденной болезнью сердца, у 30% может быть асфиксический шок или сепсис и только у 2% — гастроэнтерит и дегидратация. Применение рентгенографической контрастной среды редко приводит к почечным нарушениям. Хотя почечная недостаточность редко наблюдается после гастроэнтерита и дегидратации, она может развиться как последствие гемолитико-уремического синдрома (болезнь Гассера) (см. т. 5, гл. 649) или быть обусловлена тромбозом почечной вены. Почечная недостаточность, связанная с нарушением функции печени (гепаторенальный синдром), может требовать интенсивной терапии. Закупорка мочевого пути является потенциальной причиной почечной дисфункции, и такого ребенка нужно немедленно доставить в ОДИТ. Олигурию может вызвать избыточно высокое внутрибрюшное давление (синдром абдоминального компартмента) при снижении давления мочеотделение улучшается.

Стратегия лечения почечной функции. Олигурия — обычное явление, с которым сталкиваются в ОДИТ. Она может быть связана с плохим мочеотделением, и для ее лечения часто бывает достаточно введения жидкости или низких доз диуретиков. У пациентов с олигурической почечной недостаточностью следует поддерживать адекватный объем внутрисосудистой жидкости, устанавливаемый на основании пульса (в пределах 20% для каждого возраста), и ЦВД (по крайней мере, 4–9 см вод. ст.).

Кроме того, для лечения основной причины полезно введение петлевых диуретиков.

Петлевые диуретики обычно применяются для улучшения водно-электролитного баланса у детей, находящихся в критическом состоянии. Однако при высокой устойчивости к действию диуретиков могут потребоваться большие дозы, вводимые струйно, внутривенное вливание через капельницу, комбинации диуретиков или смена препаратов. Некоторые дети, на которых слабо действует фуросемид, отвечают на буметамид. Непрерывное введение петлевых диуретиков может позволить снизить дозу, улучшить ответ и свести к минимуму побочные эффекты. Эти диуретики часто применяют в надежде уменьшить количество воды в легких у детей с капиллярной потерей (например, при ОРДС или септическом шоке), но эффект обычно скромный. Комбинация петлевого диуретика с инфузией альбумина, возможно, эффективна только при нефротическом синдроме.

Применение одного петлевого диуретика может вскоре привести к развитию толерантности вследствие гипертрофии дистального нефрона и сопутствующего усиления в нем реабсорбции натрия. Эту толерантность можно преодолеть дополнительным введением метолазона или тиазидов с целью заблокировать реабсорбцию натрия в дистальном нефроне.

Иногда причиной почечной недостаточности бывает присутствующий в циркуляции нефротоксин или вещество, закупоривающее почечные канальцы (например, миоглобин). В таких случаях может быть полезен *форсированный диурез*. Кристаллоид инфузируют со скоростью, в 2 раза превышающей обычную, затем вводят маннитол (0,5 г/кг) и/или фуросемид (0,5 г/кг) каждые 4 ч. Однако при высокой скорости инфузии возникает риск отека легких, а маннитол может вызывать осмотическое повреждение почечных канальцев, если закристиаллизуется в интерстиции.

Вазоактивные препараты и предохранение почек. Хотя теоретически вазопрессорные агенты могут снижать кровообращение в почках, вызывая сужение сосудов, на самом деле функция почек и кровообращение в них обычно улучшаются при повышении перфузионного давления, вызванного введением сосудосуживающих препаратов во время шока. Дофамин в дозе 1–3 мкг/кг/мин часто усиливает мочеотделение и натрийурез, действующее по-видимому, непосредственно на почечные ка-

нальцы и вызывая внутреннее расширение. Однако имеется мало данных о том, что дофамин способен предотвратить острую почечную недостаточность или улучшить исход болезни. Норадреналин, применяемый с целью повысить АД у больных в состоянии шока, может усилить кровообращение в почках и их функцию. Раннее и быстрое восстановление ОЦК, вероятно, является самым эффективным способом сохранения почечной функции при шоке.

Заместительная терапия (см. т. 5, гл. 666 и 667). Непрерывная веновенозная гемофильтрация (НВВГ) является методом выбора у тяжело больных детей (см. гл. 124). Гемофильтрацию обычно проводят через двухканальный венозный катетер, циркуляция идет через контур под действием роликового насоса, снабженного ловушкой воздуха. Для пациентов в нестабильном состоянии НВВГ подходит лучше, чем традиционный гемодиализ, поскольку кровь циркулирует медленнее (обычно 10 мл/кг/мин) и используются более биосовместимые мембраны, чем стандартные мембраны для гемодиализа. В фильтр вводится цитратный раствор для предотвращения коагуляции крови, а гипокальциемия предотвращается инфузией кальция. При непрерывном гемодиализе или непрерывной гемофильтрации достигается достаточно высокий клиренс даже у тяжело больных с сепсисом и низким катаболизмом. Противоточный диализат повышает скорость клиренса, а хорошо подобранные замещающие растворы могут скорректировать ацидоз и электролитный дисбаланс. НВВГ может быть полезна при лечении системного воспаления (например, септического шока или ОРДС). Фильтр удаляет все вещества с молекулярной массой меньше 17 000 Да, не связанные с белком; многие воспалительные агенты имеют именно такую величину и меньше. Клиренс лучше всего достигается при получении от 1 до 4 л ультрафильтрата в час.

Литература

- Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2139–43.
- Bersten A. D. Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 1995; 3: 650–1.
- Bhimma R. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysentery in Kwazulu, Natal. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 560–4.

- DePriest J. Reversing oliguria in critically ill patients. *Postgrad Med* 1997; 102: 245.
- Eades S. K., Christensen M. L. The clinical pharmacology of loop diuretics in the pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 603–16.
- O'Leary M. J., Bihari D. J. Preventing renal failure in the critically ill. *BMI* 2001; 322: 1437–9.
- Stewart C. L. Acute renal failure in infants, children and adults. *Crit Care Clin* 1997; 13: 575–90.

122.6. АЛИМЕНТАРНАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ

Джозеф В. Ди Карло
(Joseph V. DiCarlo)

Тяжело больным детям необходимы питательные вещества для улучшения отрицательного азотистого баланса, возникшего из-за усиленного катаболизма (табл. 122.16 и 122.17, рис. 122.24) (см. т. 4, гл. 384). Углеводы (вливание глюкозы со скоростью 3–5 мг/кг/мин) вводятся для торможения распада эндогенных белков. Обычно 70% калорий поставляется за счет углеводов и 30% — за счет жиров. Часто детям, находящимся в критическом состоянии, трудно обеспечить необходимое количество калорий из-за кишечной непроходимости или ограничения в объеме жидкости, но, тем не менее, вводить калории следует в течение первой недели госпитализации.

Таблица 122.16

Потребности детей, находящихся в критическом состоянии, в калориях и белке

Критическое состояние	25–30 ккал/кг/сут
ИВЛ	20–25 ккал/кг/сут
Получающие гормон роста	15–20 ккал/кг/сут в виде углеводов
Ожог или травма	40–45 ккал/кг/сут
Белок	1,5–2,0 г/кг/сут
Белок (ожог > 20%)	2–3 г/кг/сут

Аминокислоты следует давать в разумном количестве в любой форме (1,5 г/кг более старшим детям и 2 г/кг грудным детям). Следует включить адекватное количество глутамина, аланина и незаменимых аминокислот, но аминокислоты с разветвленной боковой цепью (лейцин, цистеин, валин и лизин) не приносят особенной пользы.

Витамины, особенно водорастворимые витамины комплекса В и витамин С, лучше вводить че-

рез зонд. Тем не менее недостаточность витаминов возможна даже у детей, получающих парентеральное питание (например, недостаточность тиамина, ведущая к энцефалопатии Вернике, и недостаточность рибофлавина). Нужно также давать минералы и микроэлементы, включая цинк, магний и селен.

Таблица 122.17

Относительный эффект голодания и усиленного обмена

Явление	Голодание	Усиленный обмен
Затраты энергии	↓	++
Дыхательный коэффициент	0,7	0,8–0,85
Источник энергии	Глюкоза/жиры	Смешанный
Медиатор активации	+	+++
Глюконеогенез	+	+++
Катаболизм	+	+++
Синтез белка относительно его распада	↓	↓↓
Окисление аминокислот	±	+++
Синтез мочевины	±	+++
Кетонемия	+++	±
Степень недоедания	+	+++

Примечание: «+» — увеличение; ↓ — уменьшение; «±» — минимальное изменение.

Wesley J. R. Nutrient metabolism in relation to systemic stress response. In: Pediatric critical care / B. P. Furhman, J. J. Zimmerman (eds.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1998. Адаптировано из Barton R., Cerra F. V. Chest 1989; 96: 1153.

Иногда вводят ростовые факторы, особенно гормон роста, который может положительно действовать на ослабленных детей, испытывающих трудности после ИВЛ. Однако гормон роста усиливает резистентность к инсулину и гипергликемию, которые и без того часто наблюдаются у детей в критическом состоянии, и увеличивает летальность у взрослых в критическом состоянии. Интенсивная инсулиновая терапия (поддержание уровня глюкозы в крови 80–110 мг/100 мл) облегчает болезнь и снижает летальность у взрослых в хирургических отделениях интенсивной терапии. У детей это не исследовано.

Кормление через зонд. Рано начатое кормление больных в критическом состоянии через зонд, особенно детей с сепсисом, может предотвратить язвенные осложнения, сохранить естественную флору кишечника, позволяет избежать роста патогенных бактерий и предотвратить атрофию слизистой обо-



Рис. 122.24. Изменение метаболической активности (в %) при различных типах стресса (Wesley J. R. et al. The University of Michigan Hospitals Parenteral and Enteral Nutrition Manual, 6th ed. — Chicago: Abbott Laboratories Hospital Products Division, 1990)

лочки. Нормальную флору можно частично восстановить введением ацидофилина. Если желудок относительно атоничен, рано начать кормить можно с помощью утяжеленной трубки, проходящей через привратник желудка в двенадцатиперстную кишку; это можно делать с помощью эндоскопа или под контролем рентгеноскопии. Однако больные с сепсисом часто страдают кишечной непроходимостью, которая препятствует кормлению через зонд, но со временем она проходит спонтанно (через 3–7 дней).

Парентеральное питание. В случаях, когда нельзя вводить питательные вещества через пищеварительный тракт, необходимо парентеральное питание. Переход с внутривенного введения жидкости на парентеральное питание часто рекомендуется на 2-й или 3-й день госпитализации. Аминокислоты не обязательно вводить постепенно, но при почечной недостаточности введения белка может быть ограничено.

Перекорм. При избыточном введении углеводов развивается гипергликемия, которая может привести к гиперосмолярности, осмотическому диурезу и дегидратации. Как следствие, увеличатся продукция углекислого газа и дыхательный коэффициент, которые еще больше скомпрометируют и без того нарушенную дыхательную систему. Избыточное введение жиров может привести к гипертриглицеридемии, ожирению печени и повысить риск инфекции.

Иммуномодуляция с помощью диеты. Не получающие питания пациенты ОДИТ относятся к группе наивысшего риска осложнений. Попытка повысить функцию иммунной системы с помощью таких добавок к пище, как глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты и нуклеотиды, оказалась безуспешной.

Литература

- DeBiasse N. M., Wilmore D. W. What is optimal nutritional support? *New Horiz* 1994; 2: 122–30.
 Demling R. Growth hormone therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 1999; 341: 837–8.
 Takala J., Ruokonen E., Webster N. R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 785–92.

122.7. НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ

Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo), Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

Опасные для жизни острые неврологические нарушения могут быть следствием самых разных причин и имеют несколько типичных клинических проявлений (кома, припадки, слабость, изменение психического состояния). При появлении таких нарушений врачи должны срочно стабили-

зировать состояние ребенка, чтобы быстро вызвать обратное развитие процесса и избежать последующего постоянного повреждения мозга. Первоначальное событие вызывает первичное нарушение мозга с типичными признаками и симптомами. Если не распознать первичные события по клиническим проявлениям, то ребенок подвергается значительному риску дальнейшего повреждения мозга, называемого вторичным нарушением. Сюда относятся системная гипертензия, дыхательная недостаточность, гипоксия, а также прогрессирующая черепно-мозговая грыжа или смещение ствола мозга вследствие отека мозга или внутричерепного кровоизлияния, которые, если их не распознать и не лечить, ухудшают исход болезни.

Важной задачей интенсивной терапии являются сохранение неврологической функции, предупреждение образования вторичного церебрального отека и оптимизация восстановления. Несколько заболеваний могут оказывать временное или постоянное воздействие на неврологическую функцию. Врачи в ОДИТ должны распознавать состояния, которые могут привести к постоянной дисфункции, и уметь лечить их, чтобы вернуть ребенка к норме. Основными причинами острой глобальной неврологической дисфункции у детей являются травма головы, гипоксия-ишемия, инфекция ЦНС и энцефалопатия, вызванная эндогенными метаболитами или экзогенными токсинами. Идиопатическая эпилепсия также может привести к умеренной или тяжелой энцефалопатии. Глобальная неврологическая дисфункция в сочетании с фокальными признаками может оказаться поздней манифестацией опухоли или абсцесса ЦНС.

Острые или развивающиеся неврологические нарушения могут проявляться в виде генерализованных или фокальных признаков. Кома, ступор и летаргия являются наиболее частыми общими признаками, предполагающими прогрессирующий процесс, захватывающий весь головной мозг. Фокальные признаки могут отражать более четко определенный процесс в какой-то одной части мозга. *Кома* — состояние, при котором пациент утрачивает способность реагировать на стимулы и совершенно не осознает ни себя, ни окружающего. *Ступор* может быть ошибочно принят за нормальный сон, но при этом больного невозможно разбудить болевым стимулом. *Летаргия* является более субъективным понятием в случаях сонливости или вялого состояния. У таких больных может быть

спутанность сознания, но они способны к контакту. Поскольку разные врачи часто вкладывают в эти понятия разный смысл, лучше всего регистрировать результаты физикального обследования и оценивать их по ШГКГ (см. табл. 122.3).

Травма головы. Травматическое повреждение мозга (ТПМ) является первичным повреждением, вызванным прямым механическим разрушением мозговой ткани и последующими вторичными нарушениями, развивающимися в результате различных мозговых и системных процессов в период после травмы. ТПМ у детей отличается от ТПМ у взрослых из-за уникальной патофизиологии детей, связанной с эпидемиологическим характером детских травм. Причины ТПМ у детей можно подразделить на травмы, связанные с грубым обращением с детьми, контактные травмы и инерционные травмы.

Считается, что неслучайные травмы или жестокое обращение с детьми приводят к первичному повреждению мозга в результате приложения к ребенку то ускоряющейся, то замедляющейся силы во время встряски его (отсюда понятие «растрясенный ребенок») (см. гл. 22). Постоянные травмы, может быть, больше связаны с гипоксическим нарушением, вторичным к повреждению ствола мозга или спинного мозга, или же являются прямым результатом воздействия травмирующей силы. Жертвы жестокого обращения с детьми могут не иметь внешних повреждений (например, царапин или переломов). Вместо этого у них могут быть такие признаки, как изменение психического состояния (сонливость, раздражительность), недоедание, апноэ или припадки. Если врач подозревает неслучайную травму, он должен сделать КТ головы, чтобы оценить острые или подкожные повреждения, например субдуральные или эпидуральные гематомы или кровоизлияние, точечные внутримозговые кровоизлияния, перелом костей черепа, отек мозга, атрофию и/или гидроцефалию.

Контактные травмы происходят при ударе предметом по голове. Сила удара может привести к перелому черепа (вдавленному или линейному), ушибу мозга (с прямой или противоположной стороны) или внутричерепному кровоизлиянию (эпидуральная гематома, субдуральная гематома, подпаутинное кровоизлияние или глубокие внутримозговые гематомы). При тяжелой контактной травме могут одновременно быть все перечисленные выше повреждения. Наихудший прогноз имеет

место в случаях тяжелого интрапаренхимного или внутрижелудочкового кровоизлияния. Кроме того, может развиваться диффузный отек мозга, который не всегда выявляется при осмотре и не всегда связан с тяжестью травмы.

Инерционная травма обычно происходит при быстром воздействии ускоряющихся и замедляющихся сил. В основе механизма такой травмы лежит смещение внутричерепных структур внутри черепного свода. В результате этого могут произойти тяжелые микроскопические повреждения аксонов, которые приводят к диффузному повреждению аксонов (ДПА). Инерционная травма может происходить изолированно или вместе с контактной травмой. Клиническая значимость ДПА зависит от их объема и локализации внутри мозга. ДПА ствола мозга может иметь более тяжелые последствия, чем ДПА в других областях мозга.

Вторичные мозговые нарушения, обусловленные травмой, могут развиваться немедленно после нее или в течение последующих нескольких дней. Они связаны с системной гипотензией, гипоксией, внутричерепным кровоизлиянием или с увеличением метаболических потребностей. Отек мозга относится к тяжелым вторичным нарушениям и может привести к дальнейшему нейрональному повреждению, смещению мозговых структур и смерти. В результате ТПМ могут произойти события, ведущие к гибели нейронов вследствие высвобождения различных медиаторов, таких как возбуждающие аминокислоты. Это происходит после генерализованной деполяризации нейронов вследствие первичной мозговой травмы. Когда это случается, развиваются цереброваскулярная дисфункция (потеря ауторегуляции), церебральная грыжа, изменения гематоэнцефалического барьера, высвобождение свободных радикалов, повреждение митохондрий, апоптоз и неврологическая смерть.

Детям с травматическим повреждением головы может потребоваться длительное время для выздоровления, но часто в течение реабилитационного периода многие функции восстанавливаются.

Гипоксия-ишемия. Энцефалопатия, обусловленная плохой перфузией мозга или ее отсутствием, по сравнению с вызванной травмой имеет худший прогноз, и врачи мало что могут предложить для его улучшения. Часто имеет место диффузное повреждение мозга. Такие дети могут испытывать периоды асистолии, и им требуется СЛР так же,

как после того, как они чуть не утонули, после острых угрожающих жизни событий, отравления ударным газом, закупорки верхних или нижних дыхательных путей, шока, повреждений электрическим током и других опасных событий. Отсутствие кислорода и перфузии приводит к первичному повреждению нейронов. Вторичное повреждение происходит в ответ на активацию медиаторов, которые запускают каскад процессов, приводящих к отеку мозга, апоптозу и гибели клеток.

С помощью методов визуализации можно оценить структурные повреждения при вызванной гипоксией-ишемией энцефалопатии. Эти изменения сразу могут не проявляться; их визуализация позволяет определить объем повреждений мозга. Диффузно-взвешенная МРТ позволяет выявить повреждения быстрее любого другого метода визуализации. Функция ствола головного мозга часто сохраняется. В других органах — печени, почках, кишечнике и сердце — могут выявляться повреждения, вызванные гипоксемией и ишемией. Плохой прогноз бывает при оценке 3 по ШГКГ, гипотензии, отеке мозга, устойчивой апноэ, требующей СЛР дольше 25 мин, стойкой утрате рефлексов черепных нервов (например, роговичного) и коме в течение более 24 ч. У больных, которым необходима значительная поддержка этих и других органных систем, бывает очень плохой исход. Дети, перенесшие тяжелое, обусловленное гипоксией и ишемией мозговое повреждение, но сохранившие функционирование других жизненно важных органов (дыхание, АД, пульс), могут выжить, однако неврологические функции у них будут нарушены и они могут оказаться приговоренными к растительной жизни.

Инфекции ЦНС включают менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, субдуральную или эпидуральную эмпиему и абсцесс мозга. Вирусы и бактерии вызывают менингит; грибковые инфекции отмечаются у больных, перенесших трансплантацию и необходимую после нее иммуносупрессию. Важными, поддающимися лечению причинами ступора и комы могут быть бактериальный менингит, герпетический энцефалит, бактериальный абсцесс, церебральный токсоплазмоз и туберкулезный менингит. Инфекционную причину следует иметь в виду у любого больного с острым неврологическим расстройством, сопровождающимся повышением температуры тела или количества лейкоцитов в крови, или не имеющего травматического

повреждения. Менингеальные признаки, такие как ригидность затылочных мышц или симптомы Кернига и Брудзинского, могут быть, а могут и отсутствовать. У грудных детей не всегда наблюдается выбухание родничка. У больных может быть глобальная энцефалопатия — кома или эпилептический статус.

Важное значение имеют ранняя постановка диагноза и лечение соответствующими антибиотиками или противовирусными препаратами. Если у пациента есть признаки системных осложнений (гипотензия, апноэ), врач должен принять немедленные меры, чтобы предотвратить вторичное повреждение нейронов, нарушение функции других органов. Эти меры включают терапию дыхательных путей, ИВЛ и поддержку сердечно-сосудистой системы. При острой неврологической инфекции возможны такие осложнения, как инфаркт сосудов головного мозга, энцефалит, компрессия черепных нервов, гидроцефалия, субдуральный выпот, отек мозга и его вклинение. Эти осложнения диагностируют методами визуализации, применение которых необходимо, если состояние больного не улучшается в течение 24–48 ч или если оно начинает ухудшаться с развитием фокальных симптомов, признаков повышения ВЧД (гипертензия, брадикардия, нерегулярное дыхание или признаки компрессии III или VI черепного нерва). Возможна консультация с нейрохирургом, если имеются осложнения, требующие хирургического вмешательства.

Энцефалопатия, вызванная эндогенными метаболитами и экзогенными токсинами. Тяжелая энцефалопатия может быть результатом метаболических дефектов (врожденные пороки метаболизма, приводящие к гипогликемии, гипераммониемии, лактат- или органическому ацидозу), скоротечной печеночной недостаточности (гипераммониемия плюс другие неопределенные нейротоксины), поедания определенных лекарств (противосудорожные препараты) или веществ (этанол). Случайное поедание часто случается с начинающими ходить и маленькими детьми. Более старшие дети могут экспериментировать с различными химическими веществами или съесть ядовитые грибы, которые могут вызвать острые мозговые симптомы. Любому пациенту с измененным сознанием необходим токсикологический скрининг на различные препараты.

При обследовании ребенка со сниженной болевой чувствительностью могут быть полезны другие

тесты. К ним относится рутинный анализ электролитов для оценки анионной разницы (ацидоз, вызванный эндогенными кислотами или экзогенными, например салициловой), анализ осмолярности сыворотки крови для определения разницы между рассчитываемой и измеренной осмолярностью (потребление алкоголя, этиленгликоля) и газовый анализ артериальной крови для оценки респираторного статуса. Последний позволяет установить, имеется ли у больного респираторный алкалоз (ранняя стадия отравления салицилатами или гипераммониемия), респираторный ацидоз (опиаты или барбитураты, угнетающие дыхание) или метаболический ацидоз (поздняя стадия действия съеденного салицилата или эндогенный лактат- или органический ацидоз).

Всегда следует проверить уровень глюкозы, поскольку гипогликемия приводит к снижению болевой чувствительности, ступору и коме. Гипогликемия часто развивается вследствие различных метаболических и эндокринных нарушений и при отравлении алкоголем. Грудные и маленькие дети особенно склонны к эпизодической гипогликемии из-за ограниченного запаса гликогена, и у них может развиваться тяжелая гипогликемия в результате длительного голодания, врожденных нарушений метаболизма, гиперинсулинемии, недостаточности функции печени или проглатывания определенных веществ или препаратов. Гипогликемию легко устранить, и это нужно делать сразу в каждом случае комы.

Сахарный диабет. Тяжелый отек мозга возможен во время лечения диабетического кетоацидоза. Причиной отека, по-видимому, является действие «йодогенных осмолей», осмотически активных частиц (например, инозитол), образующихся в клетках мозга во время острой фазы для противодействия эффекту гипергликемии. При слишком быстром снижении осмолярности сыворотки эти частицы привлекают воду в клетки. Возникновение отека мозга при диабетическом кетоацидозе значительно отягощает болезнь и увеличивает смертность. При тяжелом диабетическом кетоацидозе или высокой гиперосмолярности до начала лечения больной может впасть в кому (см. гл. 179). Гипергликемия и лактатацидоз (без кетонурии) часто сопровождают вызванную гипоксемией и ишемией энцефалопатию и имеют плохой прогноз.

Эпилептический статус. Тяжелый эпилептический статус приводит к ступору или коме и мо-

жет оказывать постоянное повреждающее действие на клетки, если приступы продолжительны или обусловлены гипоксией, гиперкапнией и гипертензией (см. т. 5, гл. 616). Припадок, длящийся более 10 мин, требует агрессивного лечения. Цель интенсивной терапии состоит в прекращении эпилептической активности и снижении метаболизма в нервных клетках, чтобы ограничить первичное повреждение нейронов. Даже в отсутствие клинически явных приступов может быть сильное электрическое воздействие на мозг; в таких случаях диагноз подтверждают с помощью ЭЭГ.

Внутричерепная гипертензия. Первыми признаками острой внутричерепной гипертензии являются головная боль и спутанность сознания, после чего возможна в разное время агрессивность, сонливость и кома. Внутричерепная гипертензия может быть осложнением глобальной или фокальной энцефалопатии или множественных повреждений. Увеличение объема содержимого внутри полости черепа (кровь, отек, опухоли, желудочковая или спинномозговая жидкость) приводит к повышению ВЧД. Это может быть следствием кровоизлияния или гиперемии после травмы, гидроцефалии с накоплением СМЖ, опухоли или абсцесса, тяжелой инфекции ЦНС и метаболических нарушений, включая гипоксию-ишемию. При повышении ВЧД снижается эффективное давление перфузии головного мозга (см. гл. 120). Давление перфузии головного мозга равно среднему АД минус ВЧД. Ауторегуляция сосудов головного мозга обеспечивает первичную защиту для поддержания перфузии мозга. Однако по мере повышения ВЧД ауторегуляция может утратиться и кровообращение в мозге снижается, что приводит к вторичному повреждению нейронов. Давление перфузии головного мозга снижается при повышении ВЧД, гипотензии или при том и другом. Другими проявлениями повышенного ВЧД могут быть отек диска зрительного нерва, триада Кушинга (брадикардия, гипертензия, нерегулярное дыхание), взбухание родничка и признаки сдавления III (птоз, анизокория) или VI черепного нерва (слабость латеральной прямой мышцы глазного яблока). Внутричерепная гипертензия может имитировать глобальную энцефалопатию со спутанным сознанием и агрессивностью и прогрессирует в кому и компрессию ствола головного мозга. Это поздние симптомы повышенного ВЧД, они указывают на вклинение мозговых структур.

что создает угрозу для жизни и требует немедленного вмешательства.

Вклинение. Кома может предшествовать дислокации внутричерепного содержимого. Смещение структур головного мозга идет от верхнего мозгового центра к нижнему. Кома сопровождается декортикацией, сужением зрачков и дыханием Чейна–Стокса. С вовлечением среднего мозга и варолиева моста положение изменяется в сторону дедеребрации, зрачки занимают среднее положение и утрачивают реактивность, дыхание становится глубоким и частым. При вовлечении в процесс продолговатого мозга АД и сердцебиение начинают сильно флуктуировать, больной становится пассивным, дыхание нерегулярным и прекращается. Одностороннее височно-тенториальное вклинение может проявиться в виде ипсилатеральной анизокории, утраты зрачковых рефлексов и птозом вследствие компрессии III черепного нерва.

Субтенториальные повреждения. Повреждения в субтенториальной области могут привести к коме, параличу черепных нервов и нарушению дыхания еще на ранней стадии заболевания. Окклюзионная гидроцефалия может быть результатом сдавления каналов циркуляции СМЖ. Эта компрессия наблюдается при опухолях задней черепной ямки. Они могут оказывать давление на мозговой ствол, не влияя на глубину и тяжесть энцефалопатии и ее переход в более глобальное поражение коры головного мозга. Признаком субтенториального вклинения являются рано возникающие нарушения дыхания и функции вегетативной нервной системы, но зрачковые рефлексы могут сохраняться. Возможны боль в шее и паралич головных связок.

Принципы лечения глобальной неврологической дисфункции

Нормализация циркуляции и дыхания.

Основой неврологической стабилизации являются реанимационный алгоритм АВС (обеспечение проходимости дыхательных путей, ИВЛ и циркуляции) (см. п. 122.1) и обеспечение адекватных оксигенации и перфузии. Решение об интубации трахеи и ИВЛ принимается, если необходим контроль дыхательных путей: сохранились ли защитные рефлексы дыхательных путей (кашель, позыв к рвоте), способные предохранить ребенка от аспирации? Иногда во время ступора дыхательные пути остаются интактными, но может отсутствовать рвотный рефлекс или быть ослаблены мыш-

цы верхних дыхательных путей. В случае синдрома Гийена–Барре не следует ждать, пока дыхание станет поверхностным; рвотный рефлекс может отсутствовать. Если пациент способен самостоятельно защитить дыхательные пути, вспомогательное дыхание нужно поддерживать, чтобы обеспечить адекватный газовый обмен и избежать гиперкапнии и гипоксемии. Кроме того, интубация может понадобиться для мягкой гипервентиляции, чтобы вызвать умеренную гипокапнию и таким образом резко снизить ВЧД. Выбор способа вспомогательного дыхания зависит от наличия соответствующих оборудования, медикаментов и персонала, поскольку интубацию нужно провести как можно быстрее и без повреждений. Медикаменты и методы, используемые при интубации, не должны еще больше повышать ВЧД. Используется быстрая последовательность интубации в соответствующем положении больного (см. п. 122.1). После обеспечения защиты дыхательных путей и стабилизации оксигенации и вентиляции врач концентрирует внимание на системе кровообращения.

Целью нормализации циркуляции является оптимальная перфузия всех тканей. Если после соответствующей инфузионной терапии перфузия остается слабой, следует ввести инотропные агенты, чтобы увеличить минутный объем сердца. Нужно точно определить, продолжают ли потери жидкости и крови, и если это так, продлить инфузионную терапию. После стабилизации сердечного объема крови полезно несколько ограничить введение жидкости, чтобы избежать перегрузки жидкостью и, соответственно, гипертонии. Но не следует ограничивать жидкость до уровня олигурии, ее ограничение приносит небольшую пользу. Нужно контролировать мочеотделение и уровень натрия в крови; вопрос об ограничении жидкости встает при гипонатриемии из-за синдрома недостаточной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ).

Введение жидкости больным с СНСАДГ или несахарным диабетом. Недостаточная секреция АДГ часто сопутствует повреждению ЦНС или инфекциям, а также заболеваниям мозга и легких. Диагноз СНСАДГ обычно предполагается на основании усиленного диуреза (более высокого, чем ожидается) и низкой осмоляльности сыворотки крови у пациентов с гипонатриемией. Осмоляльность мочи часто бывает выше осмоляльности крови. Недостаточную секрецию АДГ можно

компенсировать ограничением жидкости; обычно СНСАДГ проходит самостоятельно без лечения, но может сохраняться во время ИВЛ. Больные с СНСАДГ, как правило, имеют нормальное АД, у них отсутствуют отеки в отличие от больных с сердечной или печеночной недостаточностью (разбавленная гипонатриемия) или недостаточностью почек или надпочечников (потеря солей).

Несахарный диабет предрекает очень плохой исход у детей с сильным повреждением мозга. Повреждение гипофиза или гипоталамуса может привести к нерегулируемому выделению мочи, дегидратации и быстрому увеличению концентрации натрия в сыворотке крови, которая может повыситься до 30 ммоль/л за несколько часов. Несахарный диабет можно лечить интенсивным внутривенным введением жидкости, но лучше его контролировать с помощью вазопрессина или десмопрессина.

Снижение ВЧД. Цель терапии состоит в поддержании ВЧД выше 40 мм рт. ст. у грудных и начинающих ходить детей, выше 50 мм рт. ст. у маленьких детей и выше 60–70 мм рт. ст. у подростков.

Интубация, вентиляция и положение. Начальные и самые срочные меры для снижения ВЧД заключаются в эндотрахеальной интубации и мониторинге газов крови для обеспечения оксигенации и вентиляции, необходимых для поддержания P_{aCO_2} на уровне 30–35 мм рт. ст. Полезна умеренная гипервентиляция, так как она снижает мозговое кровообращение путем сужения кровеносных сосудов головного мозга. Сильная гипервентиляция ($P_{aCO_2} < 25$ мм рт. ст.) может привести к ишемии мозга. Голова больного занимает соответствующее положение по средней линии, приподнимается примерно на 30°, чтобы обеспечить оптимальный венозный дренаж. Подвижность пациента должна быть минимальной, для чего ему вводят сильнодействующие седативные средства и, если нужно, мышечные релаксанты (например, попеременная или непрерывная инфузия бензодиазепина, наркотиков или векурониума).

Дренаживание желудочков, диуретики, кортикостероиды и другие терапевтические меры. При лечении повышенного ВЧД полезно уменьшить объем СМЖ. Периодическое удаление жидкости путем вентрикулостомии снизит ВЧД и улучшит перфузию головного мозга. Далее снижают ОЦК с помощью диуретиков. Как правило, вводят ман-

нитол или фуросемид. Маннитол обычно используется при необходимости быстро снизить ВЧД. Это осмотический диуретик, который стимулирует перемещение жидкости из внутриклеточного пространства в сосудистое русло. Эффективны дозы в пределах 0,25–0,5 г/кг. Маннитол менее полезен при тяжелом нарушении гематоэнцефалического барьера, поскольку он может проникать в ЦНС и способствовать перемещению жидкости в мозг. Слишком сильное повышение осмолярности крови при введении маннитола может привести к почечной недостаточности и гемолизу. Фуросемид — более безопасное, но менее эффективное альтернативное средство. Обычно рекомендуется комбинация обоих препаратов. Благоприятное действие может оказать инфузия гипертонических солевых растворов. Внутривенное введение кортикостероидов не рекомендуется при диффузном повреждении мозга, но они вызывают положительный эффект при локализованном отеке (вокруг абсцесса или опухоли). Для снижения метаболической потребности мозга и ВЧД с разным успехом использовали барбитуровую кому в сочетании с ЭЭГ-мониторингом. К сожалению, барбитуровая кома может вызвать снижение сердечного выброса и привести к гипотензии.

Припадки

Бензодиазепины и противосудорожные средства. Бензодиазепины и разные противосудорожные средства снижают обмен веществ в мозге, при этом противосудорожные препараты более эффективно подавляют последующую активность припадков. Припадки, длящиеся более 10 мин, требуют интенсивной терапии. Если они продолжаются более 30 мин, это указывает на эпилепсию, эпилепсия считается рефрактерной, если, несмотря на введение противосудорожных препаратов, припадки не прекращаются в течение часа и более. Бензодиазепины (лоразепам и диазепам) являются очень эффективными приоритетными средствами лечения припадков у больных с гипоксической ишемической энцефалопатией и обусловленной разными причинами эпилепсией. Эффект обоих препаратов проявляется быстро (в течение 3–5 мин). Поскольку у диазепама короткий период полувыведения, после него нужно ввести другой агент с большей продолжительностью действия (фенитоин или фенобарбитал). Фенобарбитал имеет довольно длинный период полувыведения.

обладает седативным свойством, и при его применении в высоких дозах адекватная оценка неврологических исследований невозможна. Фенитоин не вызывает седативного эффекта и не влияет на результаты неврологического исследования, но в больших дозах он может оказывать токсическое действие на сердечно-сосудистую систему и ЦНС. При рефрактерном состоянии часто используют комбинацию обоих препаратов. Вместо фенитоина часто применяют фосфенитоин. Фосфенитоин и фенобарбитал являются также приоритетными препаратами при эпилептических припадках. Кроме них, в качестве противоэпилептических средств применяют мидазолам и вальпроевую кислоту для внутривенного введения. Если припадок не прекращается, вводят повторную дозу фенобарбитала для достижения его высокой концентрации в крови (50–100 мг/100 мл). Дополнительно возможна непрерывная инфузия мидазолама. С некоторым успехом для лечения рефрактерных припадков применяли также пропофол.

Индукцируемая барбитуратом кома. Если припадки не прекращаются под действием фенобарбитала и фосфенитоина, может быть необходимым прибегнуть к барбитуровой коме с помощью агента короткого действия (обычно фенобарбитал). Препарат вводят дозированно до подавления признаков эпилептической активности на ЭЭГ; если судороги прекращаются раньше, введение препарата можно прекратить. Альтернативным методом лечения рефрактерного состояния является непрерывное введение мидазолама. Осложнения комы, вызываемой высокой дозой барбитурата, включают подавление сердечно-сосудистой системы со снижением минутного объема сердца, что часто требует введения инотропного агента.

Гипотермия. Умеренная гипотермия (например, 32–34 °C) приводит к снижению церебрального метаболизма и ВЧД, но приносит дополнительный потенциальный риск суперинфекции и аритмии. По имеющимся данным, гипотермия достоверно не улучшает исход тяжелого заболевания ЦНС. Умеренная гипотермия в течение 24 ч может оказать благотворное действие на больных с оценкой 5–7 по ШГКГ, но не при оценке ниже 4. Больные моложе 30 лет, поступившие в больницу с проникающей травмой, ВЧД выше 50 мм рт. ст. и температурой тела ниже 35 °C, могут лучше реагировать на индуцируемую гипотермию.

Литература

- Alves O. L., Bullock R.* Excitotoxic damage in traumatic brain injury. In: *Traumatic Brain Injury* / P. M. Kochanek (ed.). — Boston: Kluwer Academic, 2001. — P. 1–36.
- Berkenbosch J. W. et al.* The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric unit. *Anesth Analg* 2002; 94: 506–11.
- Butt W.* Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601–24.
- Clifton G. L., Miller E. R., Choi S. C. et al.* Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556–63.
- Clifton G. L., Choi S. C., Miller E. R. et al.* Intercenter variance in clinical trials of head trauma — experience of the National Acute Brain Injury Study. *Hypothermia Neurosurg* 2001; 95: 751–5.
- Corbett D., Thornhill J.* Temperature modulation (hypothermic and hyperthermic conditions) and its influence on histological and behavioral outcomes following cerebral ischemia. *Brain Pathol* 2000; 10: 145–52.
- Hanhan U. S., Fiallos M. R., Orłowski J. P.* Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 683–94.
- Jacinto S. J., Gieron-Korthals M., Ferreira J. A.* Predicting outcome in hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 647–60.
- Kochanek P. M., Clark R. S. B., Ruppel R. A., Dixon C. E.* Cerebral resuscitation after traumatic brain injury and cardiopulmonary arrest in infants and children in the new millennium. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 661–81.
- Verweij B. H., Muizelaar J. P., Vinas F. C. et al.* Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 2000; 93: 815–20.
- Zipfel G. J., Babcock D. J., Lee J. M., Choi D. W.* Neuronal apoptosis after CNS injury: The roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 2000; 17: 857–69.

122.8. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ТРАВМЕ

*Питер С. Дайн (Peter S. Dayan),
Брюс Л. Клейн (Bruce L. Klein)*

Эпидемиология. В промышленно развитых странах травмы возглавляют список причин смертности детей в возрасте 1–14 лет (см. гл. 115), хотя смертные случаи составляют лишь малую часть от общего количества детских травм. В Нидерландах на каждого ребенка, погибшего от непреднамеренной травмы, полученной дома или на прогулке, приходится 160 детей, попавших в больницу, и 2000 визитов в отделения неотложной помощи (ОНП).

Для многих выживших детей травма кончается временной или постоянной инвалидностью.

Травмы классифицируются по количеству значительно поврежденных частей тела (одна или более), тяжести повреждения (легкая, умеренная или тяжелая травма) и механизму повреждения (тупым предметом или рваная рана). В детстве преобладают травмы, нанесенные тупым предметом, они составляют 90% обращений в больницу. В подростковом возрасте увеличивается частота открытых травм и повышается летальность от них. Эта глава посвящена неотложной помощи детям с умеренной или тяжелой травмой, причиненной тупым предметом.

Региональная организация и травматологические бригады. В географических районах, где созданы всеохватывающие, скоординированные травматологические системы, количество травм и летальность при них снижаются. Оказавшиеся на месте происшествия медицинские работники среднего звена должны уметь провести реанимацию и классифицировать больных согласно полученной травме (бюкс 122.6). Как правило, рациональнее как можно быстрее доставить тяжело пострадавшего ребенка в детский травматологический центр (или в травматологический центр с детским отделением), а не в местную больницу.

В ОНП, получив сообщение о прибытии ребенка, должны мобилизовать травматологическую бригаду, каждый член которой имеет четкие обя-

◆ **Бюкс 122.6.** Дети, требующие лечения в педиатрическом травматологическом центре

- Пациенты с тяжелой травмой более одного органа или системы
- Пациенты с травмой одной системы, требующие неотложной помощи или мониторинга в отделении интенсивной терапии
- Пациенты с признаками шока, требующие быстрого внутривенного вливания
- Пациенты с переломом и подозрением на травму сосудов и нервной системы
- Пациенты с переломом осевого скелета
- Пациенты с переломом двух длинных костей или более
- Пациенты с возможной реплантацией конечности
- Пациенты с подозреваемой или действительной травмой спинного мозга или позвоночника
- Пациенты с травмой головы с:
 - переломом скуловой кости или других костей лицевого черепа
 - истечением СМЖ
 - нарушением сознания
 - симптомами неврологических нарушений
 - открытой травмой головы
 - вдавленным переломом черепа
 - требующие мониторинга ВЧД
- Пациенты с возможной необходимостью ИВЛ

Krug S. E. The acutely ill or injured child. In: Nelson Essentials of Pediatrics? 4th ed. / R. E. Behrman, R. M. Kliegman (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002. — P. 96.



Рис. 122.25. Состав внутренней травматологической бригады в Детском национальном медицинском центре (Вашингтон, округ Колумбия). Внешняя бригада состоит из старшей медицинской сестры, социального работника, техника-рентгенолога, техника по трансплантации и офицера безопасности

занности. Бригаду возглавляет старший хирург или врач неотложной помощи. Состав бригады несколько различается в разных больницах; модель такой бригады в Детском национальном медицинском центре (Вашингтон, округ Колумбия) представлен на рис. 122.25. В пределах доступности должны быть консультанты, особенно нейрохирурги и хирурги-ортопеды, следует подготовить операционную комнату и ее штат.

Активность травматологической бригады зависит от оценки физиологического статуса пострадавшего, анатомической локализации и характера травмы. При этом более важное значение имеют физиологические нарушения, а не характер травмы. Для предсказания исхода разработаны разные шкалы баллов, использующие сходные параметры (см. гл. 115 и табл. 122.18 и 122.19).

Первичный осмотр. Американский хирургический колледж рекомендует оценивать травму в ОНП в два этапа. Во время первичного осмотра врач быстро оценивает состояние пострадавшего и проводит терапию угрожающих жизни повреждений. К быстрой гибели после травмы могут привести обструкция дыхательных путей, респираторная недостаточность, сердечная недостаточность вследствие потери крови и нарушение ЦНС. Таким образом, первичный осмотр и первичные меры включают: дыхательные пути, дыхание, циркуляцию, неврологические нарушения, обнажение ребенка для тщательного осмотра повреждений и контроль окружающей среды (ABCDE — airway, breathing, circulation, neurologic deficit, exposure of the patient and control of the environment).

Дыхательные пути/шейный отдел позвоночника. Первостепенной задачей является восстановление оксигенации и вентиляции, при этом нужно защитить шейный отдел позвоночника от возможного дальнейшего повреждения. У любого ребенка, получившего множественные нанесенные тупым предметом травмы, следует подозревать повреждение шейного отдела позвоночника. Риск его у детей повышен, поскольку у них относительно большая голова, увеличивающая силу сгибания-разгибания, и слабые шейные мышцы, предрасполагающие к повреждению связок. Лишнее движение шейных позвонков может привести к параличу. Шейный отдел нужно обездвижить с помощью корсета для фиксации шейных позвонков, голова должна быть неподвижна, а лоб, туловище и бедра ребенка бинтуют и закрепляют его на жесткой доске.

Таблица 122.18

Педиатрическая травматологическая шкала

Клиническая категория	Балл		
	+2	+1	-1
Масса тела	≥ 20 кг	10–20 кг	< 10 кг
Дыхательные пути	Нормальные	Восстановимы	Невосстановимы
Систолическое давление крови ¹	≥ 90 мм рт. ст.	50–90 мм рт. ст.	< 90 мм рт. ст.
Центральная нервная система	Бодрый	Спутанность сознания/потеря сознания	Кома/децебрация
Открытая рана	Нет	Небольшая	Обширная/проникающая
Скелет	Нет	Закрытый перелом	Открытый/множественные переломы

¹ Если нет манжеты для определения АД, используйте следующие баллы: +2 — пульс у запястья прощупывается; +1 — пульс в паху не пальпируется; -1 — пульс не пальпируется. Если общий балл < 8, обращайтесь в педиатрический травматологический центр.

Ford E. G. Trauma triage. In: Pediatric Trauma Initial Assessment and Management / E. G. Ford, R. J. Andrassy (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. — P. 112.

Таблица 122.19

Пересмотренная травматологическая шкала¹

Пересмотренная оценка травм в баллах	ШГКГ	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Частота дыхания в минуту
4	13–15	> 89	10–20
3	9–12	76–89	> 29
2	6–8	50–75	6–9
1	4–5	1–49	1–5
0	3	0	0

¹ Каждый показатель имеет балл от 0 до 4, затем все баллы складываются (сумма в пределах от 1 до 12). Балл ≤ 11 указывает на потенциально серьезную травму.

Fitzmaurice L. S. Approach to multiple trauma. In: Pediatric Emergency Medicine, 2nd ed. / R. M. Barkin (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1997. — P. 224.

Признаками обструкции дыхательных путей являются храп, бульканье, хрипение и/или слабое дыхание, несмотря на нормальные дыхательные усилия. Дети более, чем взрослые, предрасположены к закупорке дыхательных путей. Это обусловлено тем, что у детей меньше ротовая полость, пропорционально больше язык и объем тонзиллярной и аденоидной ткани, голосовая щель расположена выше и более выдвинута вперед, а трахея более

узкая. Обструкция дыхательных путей при тяжелой травме головы происходит по разным причинам, в том числе из-за слабого мышечного тонуса, в результате чего язык западает назад, закрывая дыхательный путь. К другим причинам относятся перелом нижней челюсти или других лицевых костей, раздавливание глотки или трахеи, выделения крови или рвоты, аспирация инородного тела.

Необходимо открыть дыхательный путь, опустив челюсть, *но не наклоняя головы* (см. п. 122.1), чтобы свести к минимуму подвижность шейного отдела позвоночника. Если ребенок без сознания, в ротоглоточный воздуховод можно вставить трубку, чтобы предотвратить смещение назад тканей нижней челюсти. У находящегося в полусознательном состоянии ребенка это может вызвать позыв к рвоте, поэтому ему лучше ввести трубку в носоглоточный воздуховод. Если эти процедуры плюс отсасывание не обеспечат проходимость дыхательного пути, рекомендуется интубация через рот. Неотложная крикотиреотомия редко бывает необходима.

Дыхание. Дыхание оценивают по частоте, симметричности движений грудной стенки, глубине дыхания и участию в нем соответствующих мышц, а также выслушивая его в обеих подмышечных впадинах. Кроме того, проверяют наличие цианоза и пульс. Если дыхание ненормальное, нужна немедленная вентиляция 100% кислородом с помощью дыхательного мешка, снабженного вентилем, и затем эндотрахеальная интубация. Правильность введения трубки проверяют с помощью детектора выдыхаемого CO₂.

Травма головы является наиболее частой причиной дыхательной недостаточности. При этом у находящегося без сознания ребенка характер нарушения дыхания может быть разным, включая дыхание Чейна–Стокса, редкое нерегулярное дыхание или апноэ.

Напряженный пневмоторакс и массивное кровотечение также опасны для жизни, хотя они наблюдаются реже, чем контузия легких (бокс 122.7). Напряженный пневмоторакс является результатом скопления жидкости под давлением в плевральной полости. Создается давление на прилегающее легкое, средостение выталкивается вперед к противоположной половине грудной клетки, а сердце, крупные сосуды и второе легкое сдавливаются. При этом нарушаются как вентиляция, так и минутный сердечный выброс. Типичная картина

включает цианоз, тахипноэ, асимметричный подъем груди, отклонение контралатеральной трахеи, ослабление звуков дыхания на ипсилатеральной стороне, подкожную эмфизему и признаки шока. Для спасения жизни показаны плевральная пункция и дренирование плевральной полости.

◆ Бокс 122.7. Угрожающие жизни травмы груди

Напряженный пневмоторакс

Односторонний клапанный пневмоторакс
 Полный коллапс легкого со смещением средостения и трахеи в противоположную сторону
 Нарушение венозного возврата крови и снижение вентиляции другого легкого
 Клинические проявления: респираторный дистресс, одностороннее отсутствие дыхательного шума, смещение трахеи, вздутие шейных вен, тимпанит при перкуссии поврежденной стороны и цианоз
 Сначала проводится пункция, затем дренаж с помощью плевральной трубки

Открытый пневмоторакс

Эффект вентиляции зависит от размера раны

Сильно «болтающаяся» грудная клетка

Обычно следствие травмы тупым предметом с множественным переломом ребер
 Отсутствие костной стабильности грудной клетки
 Значительное нарушение синхронного движения грудной стенки
 Требуется ИВЛ с положительным давлением на выдохе

Массивный гемоторакс

Необходимо дренирование с использованием широкой плевральной трубки
 Дренирование начинать только при одновременном замещении объема сосудистого русла

Тампонада сердца

Триада Бека:

1. Признаки гипокинезии сердца при зондировании.
2. Вздувшиеся шейные вены из-за повышенного венозного давления.
3. Гипотензия и парадоксальный пульс (уменьшение наполнения пульса во время вдоха).

Необходим дренаж

Krug S. E. The acutely ill or injured child. In: Nelson Essentials of Pediatrics, 4th ed. / R. E. Behrman, R. M. Kliegman (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002. — P. 97.

Скопление крови в плевральной полости (гемоторакс) происходит в результате повреждения вентрикулярных сосудов, легких, сердца или крупных сосудов. При адекватной вентиляции до удаления крови следует провести инфузионную терапию,

иначе большие количества крови могут попасть в плевральную дренажную трубку и вызвать шок.

Циркуляция. Наиболее частый тип шока при травме — это гиповолемический шок вследствие сильного кровотечения (см. п. 122.2). Шок проявляется в виде тахикардии, слабого периферического пульса, задержки заполнения капилляров, холодной гусиной кожи и нарушения психического состояния. В начале шока АД остается нормальным благодаря компенсаторному увеличению ЧСС и сопротивлению периферических сосудов. Человек может потерять до 25% крови, прежде чем АД снизится. Следует отметить, что 25% крови соответствуют 20 мл/кг массы тела, и у ребенка с массой тела 10 кг составляют всего 200 мл. При потере больше 25% развивается гипотензия. Потеря больше 50% приводит к тяжелой гипотензии, которая может стать необратимой.

Наружное кровотечение можно остановить прямым сдавлением сосуда. Зажимать вслепую кровеносные сосуды не рекомендуется, так как можно повредить соседние структуры. Наиболее легкий доступ к венам можно получить путем канюлирования крупных вен, например локтевой вены. Наиболее быстро можно вставить короткий катетер с широким диаметром. В случае тяжело травмированного ребенка в первые минуты реанимации желательно вставить второй катетер. Если внутривенный доступ затруднен, катетер можно ввести внутрикостно и таким путем вводить все медикаменты и жидкость. При наличии опыта для доступа к центральным венам можно использовать метод венеппункции Сельдингера (например, венеппункция бедренной вены) или сделать хирургический надрез (например, подкожной вены).

Чтобы предупредить дальнейшее ухудшение состояния, на ранней стадии шока необходимо интенсивное вливание жидкости (20 мл/кг). Следует быстро ввести изотонический кристаллоидный раствор, например раствор Рингера с лактатом, или физиологический раствор (20 мл/кг). В настоящее время нет согласия относительно рутинного применения коллоидного или гипертонического солевого раствора. При необходимости можно повторно ввести ударную дозу кристаллоидного раствора. Многих детей удается стабилизировать с помощью одного кристаллоидного раствора. Однако, если больной не выходит из состояния шока после повторных струйных введений, ему следует ввести 10–15 мл проверенной на совместимость

эритроцитной массы. В ожидании совместимой крови можно ввести типоспецифические или O-негативные клетки, хотя это менее желательно. Если несмотря на все эти меры шок не проходит, рекомендуется остановить внутреннее кровотечение хирургическим путем.

Неврологические нарушения. При первичном осмотре неврологический статус быстро оценивается по уровню сознания, величине зрачков и их реактивности. Уровень сознания оценивают по четырем показателям: состояние тревоги, реакция на словесные команды, реакция на болевой стимул и отсутствие реакции.

Примерно 70% детей, погибающих от травм, полученных при ударе тупым предметом, умирают в результате травмы головы. Прямое первичное повреждение мозга происходит в течение секунд, и оно необратимо. Вторичное повреждение мозга связано с кислородным голоданием или ишемией. Поэтому, чтобы свести к минимуму вторичные повреждения, необходимо обеспечить доставку нужного количества кислорода, вентиляцию, перфузию и нормальное ВЧД. При тяжелом неврологическом нарушении, когда оценка по ШГКГ 8 баллов или ниже (см. табл. 122.3), необходима интубация (см. п. 122.7).

Симптомы повышенного ВЧД, включая прогрессирующее ухудшение неврологического состояния и признаки транстенториального вклинения, надо лечить немедленно. Гипервентиляция снижает Paco_2 , приводит к сужению сосудов мозга, снижению мозгового кровообращения и ВЧД. Интенсивная *длительная* гипервентиляция в настоящее время не рекомендуется, поскольку сильное сужение сосудов может излишне снизить перфузию мозга. Для пациентов с резким повышением ВЧД показана кратковременная гипервентиляция. Маннитол снижает ВЧД и может повысить выживаемость. Однако его нужно применять с осторожностью, так как механизм его действия включает осмотический диурез, что может усугубить гиповолемию. Следует проконсультироваться с нейрохирургом. Если не удастся снизить ВЧД, нейрохирург должен решить, провести ли КТ или необходима операция.

Обнажение/контроль окружающей среды. Всю одежду на ребенке следует разрезать, чтобы обнаружить все травмы. Разрезание — самый быстрый способ, и при этом от пациента не требуется лишних движений.

Детей часто доставляют с умеренной гипотермией, поскольку у них площадь поверхности относительно больше массы тела. Их нужно держать в тепле с помощью радиатора или нагретых одеял и внутривенного введения жидкости.

Вторичное обследование. Во время вторичного осмотра врач проводит детальное (с головы до пят) физикальное обследование.

Травма головы. Каждого ребенка со значительной травмой головы оценивают по ШГКГ или по педиатрической ШГКГ (см. табл. 122.3). По этой шкале оценивают открывание глаз, двигательные и вербальные реакции. В педиатрической ШГКГ балльная оценка вербальных реакций модифицирована с учетом возраста ребенка. Кроме того, ШГКГ дает оценку неврологическим нарушениям, серийные проверки позволяют установить ухудшение или улучшение неврологического статуса с течением времени. Пациенты с низким общим баллом через 6–24 ч после травмы имеют худший прогноз.

Стандартным методом определения типа травмы является сканирование головы методом КТ без усиления изображения с помощью контраста. При тяжелой травме сканирование часто выявляет диффузное повреждение мозга и отек. Фокальные удаляемые геморагические повреждения (например, эпидуральная гематома) требуют немедленно нейрохирургического вмешательства.

Мониторинг ВЧД является рутинным методом ведения детей с тяжелой мозговой травмой (например, балл по ШГКГ ниже 8 или аномальная томограмма). Хотя значение этого мониторинга для улучшения прогноза неясно, нейрохирурги считают его необходимым. Преимущество внутрижелудочкового катетера перед интрапаренхимным заключается в возможности отсасывания СМЖ при остром повышении ВЧД.

Ребенок с тяжелой травмой головы подлежит интенсивной терапии в ОНП, так как на ранней стадии трудно точно предсказать динамику неврологических изменений. При аналогичных травмах у детей по сравнению с взрослыми исход благоприятнее, что частично можно объяснить эластической природой их развивающегося мозга. Но диффузный отек мозга после травмы головы имеет плохой прогноз.

Травма шейного отдела позвоночника. Такие повреждения случаются менее чем у 2% детей с мультисистемной травмой, но они ассоциируются со

значительной заболеваемостью и смертностью. У детей младше 8 лет в основном повреждаются I–IV шейные позвонки. У более старших детей верхние и нижние шейные позвонки повреждаются в равной степени. Однако летальность гораздо выше при повреждении верхних шейных позвонков. Примерно у 20% детей с повреждением шейного отдела позвоночника на рентгенограмме не выявляются аномалии костей. Примерно у $\frac{1}{3}$ всех пациентов с травмой шейного отдела отмечаются неврологические нарушения.

Оценка пациента начинается с детального анамнеза и неврологического обследования. Выяснение механизма травмы помогает установить возможность повреждения шейного отдела позвоночника. И пациента, и медсестру следует расспросить, были ли какие-либо неврологические симптомы или признаки, такие как слабость или аномальные эмоции, которые исчезли еще до прибытия в больницу. У ребенка с транзиторным неврологическим недомоганием и нормальной рентгенограммой все-таки следует иметь в виду возможность повреждения шейного отдела позвоночника.

Если анамнез, физикальное обследование и механизм травмы предполагают повреждение шейного отдела, то после первичной реанимации необходима его рентгенография (в боковой, переднезадней проекциях и зубовидного отростка). КТ шейного отдела может быть ценным дополнением к рентгеновским снимкам; в некоторых центрах КТ используют как основной диагностический метод. МРТ особенно полезна у детей с повреждением шейного отдела, у которых при рентгенографии не выявлено никаких аномалий.

Чрезвычайно важно быстро диагностировать повреждение спинного мозга. Стандартным методом терапии является внутривенное введение высокой дозы метилпреднизолона в течение 8 ч после повреждения спинного мозга. Это способствует восстановлению двигательных функций в течение последующего года.

Травма груди. У младших детей причиненная тупым предметом травма груди часто приводит к контузии легких. Грудная стенка у ребенка относительно мягкая, поэтому сила удара приходится в основном на легкие. Респираторный дистресс может наблюдаться сразу при поступлении ребенка в ОНП или развиться в течение 24 ч госпитализации.

Таблица 122.20

Дифференциальная диагностика непосредственно угрожающих жизни сердечно-легочных нарушений

	Напряженный пневмоторакс	Массивный гемоторакс	Тампонада сердца
Шум дыхания	Ослаблен на стороне травмы	Ослаблен на стороне травмы	Нормальный
Перкуссия	Усиленный резонанс	Глухой звук	Нормальный звук
Положение трахеи	Смещена в противоположную сторону	На срединной линии или смещена	На срединной линии
Шейные вены	Вздуты	Уплощены	Вздуты
Сердечные тоны	Нормальные	Нормальные	Приглушенные

Cooper A., Foltin G. L. Thoracic Trauma. In: Pediatric Emergency Medicine, 2nd ed. / R. M. Barkin (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1997. — P. 325.

Перелом ребер происходит в результате приложения значительной внешней силы, он отмечается у пациентов с более тяжелыми травмами и чаще приводят к смерти. «Болтающаяся» грудь вследствие множественных переломов ребер редко встречается у детей. В табл. 122.20 приведен дифференциальный диагноз опасных для жизни сердечно-легочных нарушений после травмы груди.

Травма живота. Удар тупым предметом в область живота чаще всего приводит к ушибу, гематоме и разрыву печени и селезенки. Почки, надпочечники и двенадцатиперстная кишка находятся в относительной безопасности благодаря их расположению в забрюшинной области. Надпочечники и двенадцатиперстная кишка чаще страдают от удара рулем велосипеда или прямого удара в живот.

Тщательное обследование повреждений внутри брюшной полости очень важно, но часто оказывается затруднительным. Из-за растяжения желудка во время крика или неумения малыша помочь обследованию возможно ложное заключение. Исследованию могут помочь успокоение ребенка и мягкая пальпация перед проведением болезненных процедур. Важно проверить, нет ли растяжений и царапин, исследовать пальпацией мягкость живота и проверить наличие крови в прямой кишке. Специфические признаки прольют свет на механизм травмы и возможные особые травмы. Так, следы ремня поперек живота предполагают возможное повреждение кишок или брыжейки. Боль в левом плече указывает на травму селезенки.

Абдоминальная контрастная КТ позволяет быстро идентифицировать структурные и функциональные нарушения и является методом выбора при исследовании ребенка, находящегося в стабильном состоянии. КТ обладает высокой чув-

ствительностью и специфичностью в отношении повреждений селезенки, печени и почек, но менее чувствительна в отношении травмы кишечника и надпочечника. Введение контрастного вещества внутрь слабо увеличивает чувствительность в отношении большинства повреждений, а в случаях прободения кишок часто дает ложноотрицательные результаты сканирования. Для выявления травматических повреждений можно использовать УЗИ.

Медикаментозное лечение стало стандартным у детей при стабильной гемодинамической травме селезенки, печени и почек, причиненной тупым предметом. Большинство таких детей можно лечить без хирургического вмешательства. Помимо того что медикаментозное лечение позволяет избежать послеоперационных осложнений, оно снижает потребность в переливании компонентов крови и сокращает пребывание в больнице. Показания к лапаротомии включают постоянную гемодинамическую нестабильность, необходимость повторного переливания (примерно 40 мл/кг/сут) и прободение кишки. В случае тяжелой травмы селезенки лучше, если возможно, ее удалить.

Травма нижней части мочеполового тракта. Для оценки повреждений нижней части мочеполового тракта нужно обследовать промежность, таз и прямую кишку. У мальчиков наиболее часты повреждения уретры. На возможное повреждение уретры указывают кровоподтеки в области мошонки и половых губ, кровь на наружном отверстии мочеиспускательного канала, массивная гематурия и выше расположенная предстательная железа (у подростков). Любая из этих находок является противопоказанием для катетеризации уретры и требует консультации с урологом. Перелом костей таза также предполагает травму мочеполового тракта. Для определения площади травмированно-

го органа используют ретроградную уретроцистографию и КТ-сканирование.

Травма конечностей. Тщательное обследование конечностей необходимо, поскольку у детей с множественными травмами часто пропускают перелом. Руки и ноги следует осмотреть на случай деформации, опухания и царапин, пальпировать для проверки мягкости, оценить объем активных или пассивных движений, сенсорную функцию и перфузию.

Перед проведением рентгенографического исследования нужно обездвигнуть места с подозреваемым переломом и смещением и ввести анальгетик. Шинирование перелома бедра облегчает боль и может уменьшить потерю крови. При оценке ребенка с синдромом межфасциальных пространств, другими причинами нейроваскулярных нарушений или с открытым переломом нужно проконсультироваться с хирургом-ортопедом (т. 1, гл. 83).

Рентгенологические и лабораторные исследования. Во избежание неправильного диагноза некоторые специалисты рекомендуют рутинное проведение слишком большого объема исследований в ОНП. Эти исследования включают боковую рентгенограмму шейного отдела позвоночника, переднезаднюю рентгенограмму груди и таза, газовый анализ артериальной крови, общий клинический анализ крови, определение электролитов и глюкозы в крови, азота мочевины, креатинина, амилазы, тестирование функции печени, определение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, типирование и пробы на совместимость, анализ мочи. Преимущество стандартизации оценки большинства пострадавших от травм заключается в том, что для принятия решения в каждом индивидуальном случае требуется меньшее количество анализов, а это порой ускоряет лечение в ОНП.

Каждое из исследований имеет свои преимущества и ограничения. При рентгенографии шейного отдела в боковой проекции можно упустить существенные повреждения. Анализ газов крови полезен, если нужно оценить оксигенацию, вентиляцию и кислотно-основной баланс. При большом дефиците оснований повышается риск смерти. Уровень гемоглобина и величина гематокрита служат важными показателями состояния больного в ОНП, но после потери крови они могут еще не достичь равновесного состояния к моменту определения. У больных со значительной абдоминальной трав-

мой можно проверить функцию печени и определить активность амилазы в крови, но большинству этих пациентов показаны КТ-сканирование или хирургическая операция. У большинства ранее здоровых детей показатели свертывания крови остаются в норме; однако они могут нарушиться после тяжелой травмы головы. Хотя рутинные анализы мочи и тестирование крови с помощью палочек «dipstick» рекомендованы для детей, многочисленные исследования у взрослых показали, что они необязательны, если у пациентов нет тяжелой гематурии или гипотензии.

Остановка сердца и дыхания (сердечно-легочный шок). Это состояние требует срочного вмешательства. Дети с множественными травмами, у которых остановилось сердце и отсутствует пульс, выживают в 0–2% случаев. К несчастью, даже у тех немногих из них, кто выживает после реанимации, часто остаются тяжелые неврологические нарушения.

Психологическая и социальная помощь. И ребенок, и члены его семьи после тяжелой мультисистемной травмы, особенно травмы головы, в течение длительного времени испытывают серьезные психологические и социальные трудности. У детей могут быть симптомы депрессии или посттравматические стрессовые нарушения. Ухаживающие за ними лица испытывают постоянный стресс, у них тоже появляются психологические отклонения. Психологическая и социальная помощь таким семьям крайне необходима.

Литература

- American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support for Doctors: Student Course Manual. — Dallas: ACS, 1997.
- Dowd M. D., McAneney C., Lacher M. et al. Maximizing the sensitivity and specificity of pediatric trauma team activation criteria. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1119–25.
- Osier T. M., Vane D. W., Tepas J. J. et al. Do pediatric trauma centers have better survival rates than adult trauma centers? An examination of the National Pediatric Trauma Registry. *J Trauma* 2001; 50: 95–101.
- Povlishock J. T. (ed.) Management and prognosis of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 449–549.
- UNICEF Innocenti Research Centre: A league table of child deaths by injury in rich nations. *Innocenti Report Card* No. 2, February 2001. [org/publications/pdf/repcard2e.pdf](http://www.unicef.org/publications/pdf/repcard2e.pdf)

Глава 123

Острый (взрослый)
респираторный
дистресс-синдром

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
Джозеф В. Ди Карло (Joseph V.
DiCarlo)

ОРДС диагностируется у 2–3% детей, поступающих в ОДИТ; на долю этих детей приходится около 8% больных, ежедневно находящихся в ОДИТ, и 33% всех летальных исходов. Обычно ОРДС регистрируется у детей уже с другим тяжелым заболеванием.

ОРДС может начаться с острого повреждения легких, которое быстро прогрессирует и переходит в респираторную недостаточность (бокс 123.1). Диагноз часто бывает отложенным, поскольку в педиатрии редко используют катетеризацию легочной артерии, а сердечная деятельность, как правило, нарушена из-за гипоксии, шока или сепсиса. Постановку диагноза можно ускорить на основании сильного подозрения и ЭхоКГ.

◆ **Бокс 123.1.** Критерии острых респираторных синдромов¹

Острое начало заболевания
Двусторонние инфилтраты в легких на рентгенограмме ²
Отсутствие левосторонней сердечной недостаточности, или повышенное давление в левом предсердии, или ДЗЛА ≤ 18 мм рт. ст. ³
Острое легочное повреждение: $P_{aO_2}, F_{iO_2} \leq 300$
ОРДС: $P_{aO_2}, F_{iO_2} \leq 200$
Критерии независимые.
² Рентгенографические признаки не специфичны для ОРДС.
³ Негидростатический отек легкого вследствие повреждения эндотелиальных клеток легочных капилляров.

Эпидемиология и этиология. Факторами риска ОРДС являются сепсис, шок, травма, многочисленные трансфузии, воспаление легких, острый грудной синдром (серповидноклеточная анемия), аспирация содержимого желудка, жировая эмболия, почти утопление, травма при ингаляции, передозировка лекарства, острый панкреатит или

реперфузионная травма после трансплантации легкого.

Самыми частыми причинами ОРДС являются инфекционная пневмония и сепсис. ОРДС ассоциируется с вирусной пневмонией, особенно с синцитиальным вирусом и аденовирусом, развивается после коревой пневмонии, а у детей с ослабленной иммунной системой при инфекции ЦМВ или *Pneumocystis carinii*.

Летальность при ОРДС достигает 30–40%; факторы риска смерти включают сепсис, шок, дисфункцию многих органов, увеличение мертвой зоны в легких и отсутствие улучшения состояния в первую неделю болезни. Летальность варьирует от 24% после тяжелой травмы до 88% после трансплантации костного мозга. ОРДС не всегда является причиной респираторной недостаточности у реципиентов трансплантатов костного мозга; так, диффузное повреждение альвеол и гистологические признаки ОРДС регистрируются только у 33% таких детей.

Патогенез. ОРДС — это легочное проявление системного воспалительного процесса, вызванного разными причинами. Различают две или три фазы ОРДС. *Острая экссудативная фаза* характеризуется глубокой и часто рефрактерной гипоксией. При рентгенографическом исследовании выявляется отек легких, а при КТ — присутствие жидкости в альвеолах и спайки в зависимых зонах легких (в независимых зонах легких обнаруживаются менее тяжелые, но более обширные нарушения). Воспаление с инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами обусловлено присутствием избыточного количества провоспалительных цитокинов и недостатком противовоспалительных цитокинов. Диффузное повреждение эпителия альвеол приводит к образованию богатой белком отечной жидкости и гиалиновых мембран и к инактивации сурфактанта. Методы вентиляции, приводящие к циклическому открыванию и закрыванию ателектазных альвеол или к сверхрасширению альвеол, вызывают еще большее высвобождение цитокинов и усугубляют исходно диффузное повреждение альвеол.

Если пациент не выздоравливает в течение 1-й недели, то через 1–2 нед. развивается *фиброзная фаза альвеолита*, которая проявляется в виде непрерывной гипоксии, увеличения мертвой зоны альвеол и дальнейшего снижения их эластичности; развиваются пневмоторакс и легочная гипертензия,

приводящие к недостаточности правого желудочка (легочному сердцу). Смерть может наступить в экссудативной или фиброзной фазе.

Выздоровление происходит в течение 6–12 мес. Остаточные явления включают обструкцию дыхательных путей, рестриктивный легочный процесс, слабую диффузию окиси углерода и неспособность к физическим нагрузкам.

Клинические проявления. Острое легочное расстройство сначала можно недооценить. Во время латентного периода у больного может быть слабый респираторный дистресс с тахипноэ, одышкой и повышенной потребностью в кислороде. При прослушивании легких дыхание может оказаться чистым или могут прослушиваться отдельные хрипы. Но в несколько последующих ч начинает развиваться более тяжелая гипоксия, которая сопровождается задержкой CO_2 . Манифестация ОРДС у инфицированного больного может быть самой разной, внезапной при аспирации желудочного содержимого или постепенной, как при остром неврологическом расстройстве.

Лабораторные исследования. Сначала проводят мониторинг с помощью пульсоксиметрии. Диагноз ОРДС подозревается, если потребность в кислороде превышает FiO_2 больше чем на 0,5% для поддержания артериального насыщения кислородом SaO_2 выше 92%. Газовый анализ крови подтверждает увеличение альвеолярно-артериального градиента, а отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 коррелирует с внутрилегочным шунтированием более чем на 20%. Данные рентгенологического исследования неспецифичны. Рентгенографию применяют для идентификации других причин респираторной недостаточности или для выявления кардиомегалии или кардиологических причин отека легких. Через несколько часов на рентгенограмме виден интерстициальный и альвеолярный отек легких. Вентиляция под положительным давлением может изменить рентгенографическую картину отека легких; изменения легочной функции и газового обмена указывают на ОРДС как на наиболее вероятную причину ухудшения респираторного статуса. На серийных рентгенограммах грудной клетки можно получить доказательства баротравмы или изменения объема, сопровождающегося утечкой воздуха из альвеол. Иногда, чтобы выявить другие причины гипоксии и респираторного дистресса, можно провести КТ или ЭхоКГ. Для дифференциации отека легких сердечного происхождения от

ОРДС возможна катетеризация легочной артерии, но в педиатрии этот метод используют редко (см. гл. 120).

Лечение. При ОРДС ребенку необходима интенсивная терапия, проводимая врачами со знанием и опытом его лечения. Усилия следует направить на лечение болезни, обусловившей развитие ОРДС (например, сепсиса, аспирации, шока), предупреждение осложнений (желудочное кровотечение) и на поддерживающую терапию в этом периоде. Больному с ОРДС необходимы инвазивный мониторинг жизненно важных функций и газов крови и система для внутривенного вливания в центральную вену с целью контроля давления сердечного наполнения и введения жидкости. Катетеризация легочной артерии может быть полезна при вентиляции и медикаментозной терапии.

Цель ИВЛ состоит в защите легких и включает создание ПДКВ и низкого ДО. ПДКВ улучшает оксигенацию, снижая внутрилегочное шунтирование. Обычно ПДКВ повышают постепенно, прибавляя по 2–4 см вод. ст., и периодически контролируют газовый состав крови. Доведение ПДКВ продолжают до тех пор, пока FiO_2 не опустится ниже 0,6, при этом PaO_2 должно находиться в определенных пределах, чтобы не допустить гипоксии тканей (PaO_2 55–80 мм рт. ст.; насыщение кислородом 88–95%). При ПДКВ выше 15 см вод. ст. может произойти снижение венозного возврата крови и минутного объема сердца; для повышения АД и фракции выброса может потребоваться дополнительное введение жидкости (чтобы увеличить преднагрузку) и инотропных агентов.

В результате низкого дыхательного объема (6–7 мл/кг) во время ИВЛ у детей с ОРДС развивается перmissive гиперкапния (допустимый уровень PaCO_2 составляет 55–70 мм рт. ст.). Усиленная вентиляция, при которой ДО достигает 10–15 мл/кг или ПДВ выше 30 см вод. ст., может привести к повреждению легких, такому как баротравма или травма объемом (синдром утечки воздуха, т. е. пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард, пневмоперитонеум и продукция провоспалительных цитокинов).

Следует также контролировать баланс жидкости, чтобы уменьшить образование отека. Если шок устранен и перфузия восстановлена, полезно умеренно ограничить потребление жидкости.

Если состояние больного при обычной вентиляции легких не улучшается, прибегают к другим

методам терапии (см. п. 122.4). Для детей с массой тела меньше 30 кг может оказаться эффективной высокочастотная вентиляция, которая уменьшает утечку воздуха и обеспечивает адекватную вентиляцию при более низком среднем давлении в дыхательных путях и меньшем давлении на уже поврежденные легкие. Вдыхание оксида азота и других сосудорасширяющих агентов избирательного или неизбирательного действия не всегда вызывает положительный эффект при тяжелом ОРДС. В отдельных сообщениях и неконтролируемых исследованиях предлагали применение экзогенного сурфактанта для лечения респираторной недостаточности у детей старшего неонатального возраста; однако в контрольных исследованиях четкого эффекта экзогенного сурфактанта не наблюдали. В случаях рефракторного ОРДС для спасения больных применяли ЭКМО; при раннем вмешательстве (в течение первой недели) она увеличивала выживаемость больных. Имеются данные о том, что кортикостероиды на поздней фиброзной стадии альвеолита способствуют выздоровлению. Кроме того, β -агонисты могут помочь удалению отеочной жидкости из легких.

Врач должен лечить и основное заболевание, предупреждать нозокомиальные инфекции, обеспечивать необходимым питанием (при этом энтеральное питание лучше парентерального), поддерживать адекватный сердечный выброс и следить, чтобы пациент чувствовал себя комфортно. Следует принять все меры для устранения основного заболевания, приведшего к резкому ухудшению состояния больного. При интубации и введении катетеров необходимо соблюдать стерильность, во избежание нозокомиальной инфекции нужна частая смена нательного и постельного белья. Важное значение имеет поддержка адекватного минутного объема сердца, для чего его тщательно исследуют и при необходимости вводят соответствующие фармакологические агенты. Для облегчения вентиляции и создания удобных условий для больного используют седативные средства, анальгетики и амнезию. Переливания крови могут вызвать повреждение эндотелия и негидростатический отек легких. Хотя повышение содержания гемоглобина потенциально улучшает снабжение кислородом при гематокрите выше 35–40%, но оно может отрицательно сказаться на микроциркуляции (стаз) и минутном объеме сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with low tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory lung syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
- Arnold J. H., Anas N. G., Luckett P. et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: A multi-center experience. *Crit Care Med* 2000; 28: 3913–9.
- Dobyns E. L., Cornfield D. N., Anas N. G. et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999; 134: 406–12.
- Masiacos P. T., Islam S., Doody D. P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for non-neonatal acute respiratory failure. *Arch Surg* 1999; 134: 375–80.
- Matthews B. D., Noviski M. Management of oxygenation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 459–70.
- Nuckton T. J., Alonso J. A., Kallet R. H. et al. Pulmonary dead space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281–6.
- Ramieri V. M., Suter P. M., Tortorella C. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282: 54–61.
- Ware L. B., Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 342: 1334–48.

Глава 124

Непрерывная гемофильтрация

Джозеф В. Ди Карло
(Joseph V. DiCarlo)

Непрерывную веновенозную гемофильтрацию проводят в качестве заместительной терапии при почечной недостаточности (см. п. 122.5 и т. 5, гл. 666). Ее часто используют вместо гемодиализа у больных с нестабильным АД; обычно она более эффективна, чем перитонеальный диализ, и способствует удалению избыточной жидкости у больных с гипергидратацией и анурией. НВВГ особенно полезна детям с дисфункцией или недостаточностью многих органов, лечение которых требует вливания большого количества жидкости.

Двухканальный катетер для диализа вставляется в крупную вену и соединяется с перфузионным насосом и фильтром воздуха. Гемофильтры имеют дополнительное отверстие, расположенное в отделении, где происходит ультрафильтрация, что обеспечивает противоточную циркуляцию дополнительного раствора диализата. Такое устройство превращает НВВГ в систему гемодиализа и ускоряет клиренс низкомолекулярных растворенных веществ. Во избежание увеличения вязкости крови скорость фильтрации поддерживают на уровне ниже 25–30% или вводят замещающую жидкость внутривенно с проксимальной стороны фильтра (со стороны поступления крови), чтобы разбавить поступающую в фильтр кровь. Предварительное разбавление уменьшает образование осадка на фильтре и может продлить его жизнь, но снижает эффективность ультрафильтрации, поскольку теперь ультрафильтрат содержит часть замещающей жидкости. Эффективность можно повысить, если ускорить процесс ультрафильтрации. Замещающий раствор должен содержать физиологические концентрации декстрозы, натрия и калия, а также бикарбонат, кальций, сульфат магния, хлорид и фосфат.

Получение большого объема ультрафильтрата (1–4 л/ч) может ускорить клиренс химических медиаторов сепсиса и воспаления и тем самым улучшить состояние больного. Своевременная и периодическая гемофильтрация может задержать прогрессирование печеночной энцефалопатии на достаточно длительное время до пересадки печени. Гемофильтрация эффективна и при ее включении в цикл ЭКМО во время длительного шунтирования пациентов с перегрузкой жидкостью и дисфункцией почек.

ЛИТЕРАТУРА

- Gouyon J. B., Cochat P., Houzel C. et al.* Survey on the practice of extrarenal hemofiltration in pediatrics. *Arch Pediatr* 1996; 3: 769–74.
- Heering P., Morgera S., Schmitz F. J. et al.* Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1997; 23: 288–96.
- Ronco C., Barbacini S., Digito A. et al.* Achievements and new directions in continuous renal replacement therapies. *New Horiz* 1995; 3: 708–16.

Глава 125

Трансплантация в отделении детской неотложной помощи

Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers), Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)

С детьми, находящимися в ОДИТ по поводу пересадки органов, связаны особые проблемы. Необходимо обследовать ребенка перед трансплантацией и вести его после трансплантации, в ожидании донора нужно поддерживать жизнедеятельность органа, находящегося в терминальной стадии; осложнения после пересадки, такие как сепсис, отторжение органа или дисфункция многих органов, различные психологические, этические и социальные проблемы. Пересадка органа или ткани представляет собой сложный процесс, требующий принятия важных решений как в отношении донора, так и реципиента.

Донорство органов и тканей. Есть две категории доноров — живые доноры, когда ткань берут у живого человека, и неживые доноры, когда ткань или орган берут после смерти. Живые доноры могут давать как часть какой-то ткани, например кожу или костный мозг, или не очень значимую ткань, например хрящ, так и целый жизненно важный орган или его часть (почку, часть печени или легкое). Прежде чем взять ткань от неживого донора, нужно убедиться в смерти его мозга (см. гл. 129) и в том, что перфузия жизненно важных органов не прекратилась и они снабжены кислородом. В США примерно 20% неживых доноров составляют дети. В целом потребность в органах для трансплантации значительно превышает возможности донорства, и список больных, ожидающих какой-либо орган, в 10 раз больше количества поступающих от доноров органов. Поэтому многие дети умирают, так и не дождавшись своей очереди.

При ряде клинических состояний донорство органов или тканей исключено. К таким состояниям относятся дисфункция органа, травматическое повреждение органа, диссеминированная злокачественность, сахарный диабет и тяжелая гипертензия (табл. 125.1). Чтобы увеличить пул донорских

Таблица 125.1

Противопоказания к донорству органов

Орган	Относительно абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания	Примечания
Любой	Инфекция: ВИЧ (включая группы высокого риска и гемофилию); гепатит В, антигенположительный; нелеченные инфекции Злокачественные опухоли: все, кроме некоторых опухолей ЦНС и немеланocитной опухоли кожи СКВ и другие диффузные болезни соединительной ткани, врожденные метаболические нарушения, гемоглобинопатии	Гепатиты С, ЦМВ, инфекция ЦНС, леченные инфекции Некоторые опухоли ЦНС Контролируемая гипертензия, сахарный диабет, продолжительная гипотензия, высокие дозы инотропных и вазопрессорных агентов	Желательно тестировать на нагрузку вирусом и на p24-антиген; подобрать пары донора и реципиента в отношении ЦМВ
Почки	Заболевание почек или травматический амилоидоз, диспротеинемия	Острая почечная недостаточность	Повышенный уровень креатинина в результате дегидратации не является противопоказанием
Печень	Заболевание или травма печени, перитонит	Прогрессирующая сердечно-сосудистая болезнь, алкоголизм, передозировка лекарств, умеренно повышенные показатели тестирования печени	Передозировка лекарств, даже парацетамола, является относительным противопоказанием
Поджелудочная железа	Сахарный диабет, острый или хронический панкреатит	Предыдущая операция на двенадцатиперстной кишке или поджелудочной железе	—
Сердце	Болезни сердца: клапанов, ишемия, кардиомиопатия	Тяжелая травма груди, длительная остановка сердца, переменные ограничения для САД, ЦВД, ДЗЛА, фракции выброса; аномалии ЭКГ	—
Легкое	Хроническая болезнь легких в анамнезе, туберкулез Серьезное острое легочное заболевание, аспирация Тяжелая травма груди или предыдущая операция	Курение больше 20 пачек в год, небольшое затемнение на рентгенограмме, $PaO_2 < 300$ мм рт. ст. при $F_{iO_2} = 1$ и ПДКВ = 5 мм рт. ст., положительная культура мокроты (даже дрожжи), гнойные выделения	Рассматривать оба легких как два разных органа

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; ЦМВ — цитомегаловирус; САД — среднее артериальное давление.

Lutz-Deitinger N., de Jaeger A., Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715–49.

органов, некоторые центры трансплантации берут органы от больных бактериальным сепсисом или менингитом после 24–48-часового курса антибиотиков и при условии отрицательных культур после повторного бактериологического исследования.

Потенциальный *реципиент* обычно определяется заранее, до того как поступил трансплантат, но что касается потенциального *донора* органа, то требуется какое-то время, чтобы обсудить с семьей вопрос о донорстве и заручиться ее согласием. Потенциальные реципиент и донор могут находиться как в одной больнице, так и за сотни километров друг от друга. Расстояние между реципиентом и донорским органом является лимитирующим фактором, поскольку ответ на запрос зависит от готовности транспортного самолета. Родственникам, чей ре-

бенок или другой член семьи рассматривается как потенциальный донор, нужно предоставить всю фактическую информацию о донорстве органов и договориться о том, что их ребенок или родственник будет неживым донором. Врачи, лечащие потенциального донора, давая общее представление о донорстве органов, должны начать с откровенной оценки степени повреждения пострадавшего и с разъяснения тщетности любых попыток лечения. Восприятие такой информации и обсуждение возможного донорства органа, на которые часто отводится всего несколько часов, эмоционально очень тяжелы для членов семьи. В такой ситуации необходимы особые тактичность и сочувствие медицинского персонала. Во многих штатах закон предписывает обязательный контакт с мест-

ной программой по координации трансплантатов в предвидении смерти любого пациента.

Оценка возможной совместимости донора и пациента обсуждается в гл. 194 и в главах, посвященных трансплантатам отдельных органов и тканей. *Гиперактивное отторжение* происходит в течение нескольких минут после трансплантации крупного органа в операционной или в ОДИТ. Оно является результатом активной реакции ранее существовавших антител, в результате которой нарушается снабжение трансплантата кровью. В этом случае трансплантат или немедленно удаляют, или оставляют, если реципиенту проводится гемодиализ или ЭКМО. Иммуные реакции, иммуносупрессия и *острое и хроническое отторжение* обсуждаются в гл. 194 и 196. При трансплантации костного мозга пребывание в ОДИТ необязательно, если только не развиваются серьезные осложнения. Трансплантация крупных органов — сердца, сердца и/или легкого, печени и почки — является серьезной хирургической операцией, и больной часто находится в ОДИТ до и после трансплантации (исключением может быть трансплантация почки более старшим детям). Многие дети, ожидающие трансплантации крупного органа, находятся в тяжелом состоянии. Лечение нестабильного потенциального реципиента до пересадки органа так же важно, как и после пересадки.

Осложнения после трансплантации костного мозга (ТКМ). 10–15% детей после ТКМ нуждаются в лечении в ОДИТ из-за опасных для жизни осложнений, особенно тех, которые развиваются в первые 40 дней после трансплантации. Осложнения включают значительные проблемы с водно-электролитным балансом, инфекции, гемодинамическую нестабильность, почечную недостаточность, обструкцию дыхательных путей или прогрессирующую респираторную недостаточность. Особенно высока смертность среди пациентов, которым требуется ИВЛ. Исход можно улучшить, если своевременно начать гемофильтрацию.

Острая реакция «трансплантат против хозяина» может проявиться как холестаза, пятнисто-эритематозная сыпь и диарея (см. гл. 195); в таком состоянии необходимо лечение в ОДИТ.

Облитерирующий эндофлебит печеночных вен, тромбоз маленьких венул печени является третьим по счету наиболее частым осложнением ТКМ и особенно часто развивается у детей, которым трансплантацию проводили в связи со злокачественным

заболеванием. У них развивается тяжелая дисфункция печени, приводящая к асцитам, респираторному дистрессу и недостаточности других органов. Заболевание может требовать интенсивного лечения, включая введение жидкости, антикоагулянтов и иногда тромболитических агентов или процедур.

Особенно опасны *инфекции*, поскольку эти дети страдают нейтропенией, у них подавлена иммунная система. Больных следует содержать в изоляторе для ограничения контакта с инфекциями. Условно-патогенные инфекции обсуждаются в гл. 232. При появлении судорог, энцефалопатии и психических нарушений необходимы немедленная диагностика и терапия.

Тромбоцитопения может привести к кровотечению в респираторном и желудочно-кишечном трактах. При кровотечении лечение должно быть направлено на поддержание количества тромбоцитов в крови выше 50 000 в 1 мкл. При сильном носовом кровотечении детям могут понадобиться тампоны. При развитии коагулопатии может потребоваться введение факторов свертывания крови, что очень опасно при облитерирующем эндофлебите печеночных вен. Пациентам также нужно инфузировать эритроциты из-за низкого гематокрита вследствие кровотечения и неспособности продуцировать эритроциты до пересадки мозга.

Онкологи и врачи ОДИТ должны помогать семьям и медицинскому персоналу понять реальные перспективы длительного лечения после трансплантации костного мозга. Медицинский персонал ОДИТ, в свою очередь, должен также понимать, что хотя эти пациенты тяжело больны из-за иммуносупрессивной терапии и многочисленных осложнений, у них есть шанс выздороветь. Дети с онкологическими заболеваниями и их родители привыкли жить с болезнью в течение многих месяцев и даже лет и готовы к длительной борьбе с осложнениями. Однако они должны иметь реалистическое представление о возможности лечения осложнений после ТКМ. Частые врачебные конференции с участием онкологов, специалистов интенсивной терапии, лечащего педиатра и членов семьи нужны для оптимального лечения и ухода за больным в таких сложных случаях.

Трансплантация сердца (см. т. 4, п. 536.1). Большинство потенциальных реципиентов трансплантатов сердца проходят в ОДИТ предварительный курс лечения, включающий введение инотропных агентов (добутамин), хронотропных агентов

(изопротеренол) и агентов, снижающих постнагрузку (милринон, добутамин). Целью этого курса является максимальное повышение минутного объема сердца. После трансплантации они подвергаются в ОДИТ интенсивному послеоперационному лечению и затем постепенному отвыканию от вазопрессорных препаратов и сердечно-сосудистой и респираторной поддержки. Ранние осложнения после пересадки сердца включают гиперактивное отторжение, острое отторжение, брадикардию и аритмию. Более поздние осложнения — возможное отторжение, различные инфекции, быстро развивающийся атеросклероз коронарной артерии (проявляется в виде ишемии, аритмии, сердечной недостаточности) и лимфопролиферативные злокачественные новообразования, вторичные к подавлению иммунной системы. Если начинает развиваться недостаточность трансплантированного сердца, могут понадобиться сосудорасширяющие агенты, ЭКМО или устройства, помогающие работе желудочков. Последним средством является повторная пересадка сердца; во многих центрах больные после неудачной трансплантации органов стоят первыми на очереди в списке потенциальных реципиентов. Отторжение подтверждают биопсией миокарда с помощью катетера.

Трансплантация легкого (см. т. 4, п. 536.2). В первую очередь трансплантацию легкого проводят детям с муковисцидозом, первичной легочной гипертензией и дефицитом α_1 -антитрипсина. Перед пересадкой легкого реципиенты могут нуждаться в аппарате искусственного кровообращения, если они не могут самостоятельно поддерживать адекватную вентиляцию и оксигенацию с помощью только одного легкого. Как и при других органов, возможно гиперактивное или острое отторжение пересаженного легкого. В первые 3 мес. отторжение в той или иной степени происходит более чем у $1/3$ реципиентов. Диагноз подтверждают с помощью трансбронхиальной биопсии. Проблемой является расхождение бронхиального или трахейного анастомоза. Как всегда, серьезную угрозу представляют инфекции, поэтому в некоторых центрах проводят профилактическое лечение триметоприм/сульфаметоксазолом (против *Pneumocystis carinii*), флуконазолом (против грибов) и ганцикловиром (против ЦМВ). Облитерирующий бронхиолит, развивающийся у 25–50% выживших реципиентов, диагностируют с помощью биопсии легкого и проводят пульс-терапию кортикостероидами и други-

ми иммунодепрессантами (см. т. 4, гл. 479). Может потребоваться повторная трансплантация.

Трансплантация сердца и легкого (см. т. 4, п. 536.2). После пересадки сердца и легкого детям необходима ИВЛ как можно с более низким давлением в дыхательных путях, поскольку высокое давление увеличивает нагрузку на швы в трахее. В случае возможной обструкции дыхательного пути можно использовать волоконно-оптическую бронхоскопию. В первые 2–3 нед. денервированное легкое чувствительно к перегрузке экзогенной жидкостью и предрасположено к отеку. Отторжение легкого возможно без признаков отторжения сердца. Это определяют исследованием функции легкого, при котором выявляются изменения потока воздуха, особенно максимальной скорости выдоха на различном уровне ФЖЕЛ (МСВ_{25–75}). В диагностике отторжения используют также бронхоскопию с орошением и биопсию. Летальный исход во время и после операции часто связан с неконтролируемым кровотечением.

Трансплантация почки (см. т. 5, гл. 667). Основной задачей сразу после операции является стимуляция функции пересаженного органа. С этой целью для поддержания перфузии почки детям предварительно вводят большое количество жидкости, что приводит к существенной продукции мочи. Надо, чтобы даже у самых маленьких детей продукция мочи составляла несколько сотен миллилитров в час. В качестве замещающей жидкости обычно используют физиологический раствор или другую физиологическую жидкость. Это не только обеспечивает достаточную продукцию мочи, но и снижает риск образования тромба в местах сшивания сосудов. Потери жидкости с мочой и другие незначительные потери восполняются замещающей жидкостью, при этом необходим строгий мониторинг электролитов. АД может быть на 20–30% выше нормального, особенно если маленькому ребенку пересадили почку взрослого человека. Если инфузия большого количества жидкости сопровождается утечкой из капилляров, то это может привести к значительному отеку легких. Поэтому необходим тщательный контроль дыхания.

Чтобы убедиться в нормальном кровообращении пересаженной почки и оценить возможные проблемы, связанные с операцией, часто проводят УЗИ и доплеровское исследование. В случае олигурии вводят дополнительное количество замещающей жидкости, считая, что причиной

недостаточного выделения мочи служит внутрикапиллярное истощение. Однако, если олигурия сохраняется при адекватном содержании жидкости внутри капилляров, это может быть вызвано целым рядом причин — от закупорки катетера Фолея до перегиба имплантированного мочеточника. Если ни жидкостных, ни механических причин не обнаружено, то проблема может заключаться в раннем отторжении или остром некрозе канальцев. В этой ситуации могут помочь диуретики (внутривенное введение фуросемида), но если олигурия все равно сохраняется, то желательна биопсия трансплантата. Послеоперационную гипертензию не следует лечить ингибиторами АПФ, поскольку они действуют на уровне клубочковых артериол и могут нарушить перфузию клубочков. Лечение в случае отторжения обсуждается в т. 5, гл. 667.

Трансплантация печени (см. т. 4, гл. 450). Обычным показанием к трансплантации печени служит атрезия желчных протоков. Другие показания включают цирроз, вызванный врожденными причинами, некоторые врожденные нарушения метаболизма (тирозинемия, болезнь Вильсона—Коновалова), токсичные вещества (передозировка ацетаминофена, отравление грибами), различные формы острого и хронического гепатита, некоторые формы изолированного метастазирующего рака печени и травма печени.

Печеночная недостаточность приводит к различным угрожающим жизни состояниям, включая ацидоз, коагулопатию, гипераммониемию и печеночную кому, гипоальбуминемию и анасарку, портальную гипертензию. При гипераммониемической печеночной коме может быть нужна срочная трансплантация, поскольку кома приводит к потере сознания и апноэ. Детей со скоротечной печеночной недостаточностью следует доставлять в ОДИТ в центр трансплантации печени для быстрой оценки их состояния и трансплантации.

После пересадки печени возможно множество потенциальных проблем. Молниеносное отторжение трансплантата случается очень редко, но оно может произойти в течение нескольких минут после реваскуляризации пересаженного органа. В этом случае орган нужно удалить и повторить трансплантацию. Острое отторжение происходит в течение первых 5–7 дней после операции. Его проявлениями служат повышение активности ферментов печени, обострение коагулопатии и печеночная энцефалопатия. При остром отторжении ребенку

вводят высокие дозы кортикостероидов, повышают дозы циклоспорина или такролимуса, а если это не помогает, вводят препараты антител против тимоцитов. Разрыв сосудистого анастомоза приводит к кровотечению и требует хирургического обследования. Хирургическое вмешательство необходимо и при образовании тромба, нарушающего кровообращение в печени, и при кровотечении в желчные пути (гемобилия). Возможно прободение кишки, которое определяют по наличию свободного воздуха в брюшной полости. Хирургическая диагностика может быть необходима при различных абсцессах и накоплениях других жидкостей. Нехирургические проблемы включают гипертензию (вследствие перегрузки жидкостью, кортикостероидной терапии, применения циклоспорина), отек легкого из-за перегрузки жидкостью, выпот, повреждение диафрагмального нерва, приводящее к базилярному ателектазу, судороги и коагулопатию. Введение разных компонентов крови может привести к метаболическому алкалозу из-за присутствия в них цитрата. Необходим мониторинг электролитов, так как возможны различные электролитные нарушения. Может развиваться умеренный некроз почечных канальцев из-за необходимой во время операции окклюзии нижней полой вены.

Во время трансплантации дети, как правило, получают кортикостероиды и либо циклоспорин, либо такролимус. Иногда им дают небольшие дозы антигимоцитного глобулина или ОКТ 3. Ранняя фаза иммуносупрессии составляет 2–3 нед. после операции, но большинство пациентов продолжают принимать небольшие дозы кортикостероидов на протяжении всей жизни. Обычно в течение ограниченного времени после операции пациентам проводится профилактическое лечение против грибов (нистатин, флуконазол), ЦМВ (ганцикловир) и *Pneumocystis* (триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин).

Пересадка нескольких внутренних органов. Трансплантацию надпочечников, тонкой кишки, печени или различных комбинаций внутренних органов выполняют редко. Эти экспериментальные процедуры проводят лишь в случаях трудноизлечимых болезней, не поддающихся никакой терапии. У детей наиболее частым поводом для рассмотрения вопроса о трансплантации кишок служат синдром укороченной тонкой кишки, обусловленный некротизирующим энтероколитом, несращение передней брюшной стенки (гастрошиз).

заворот кишок и атрезия кишок, которые приводят к полной зависимости ребенка от парентерального кормления.

Многие возникающие послеоперационные проблемы подобны таковым при трансплантации других органов. В дополнение к ним отек кишечной ткани и иногда невозможность закрыть брюшную стенку могут привести к необходимости более длительной ИВЛ. Рекомендуются перед операцией дезинфицировать препарат тонкой кишки, а после операции провести зондовое лечение амфотерицином, гентамицином и полимиксином в течение нескольких недель. Обычно также проводится короткий курс ганцикловира (профилактика ЦМВ-инфекции), а профилактическое лечение триметоприм/сульфаметоксазолом может потребоваться в течение всей жизни. Восстанавливать зондовое кормление надо очень постепенно, и в это время продолжают вводить питательные вещества парентерально. Пересаженная тонкая кишка должна быть под тщательным наблюдением на случай появления признаков и симптомов ее дисфункции: обструкция, напряженность живота, рвота, диарея и кишечное кровотечение. С помощью эндоскопии проверяют состояние слизистой оболочки кишечника и контролируют потерю жидкости из илеостомы или колостомы.

В послеоперационном периоде, обычно во время восстановления перфузии имплантированных органов, вводят кортикостероиды и такролимус или ацикловир. Можно также добавить азатиоприн. Простагландин E₁ вводят, как правило, в течение 5–7 дней для предотвращения образования тромбов в микрососудах кишечника и для расширения сосудистого ложа. При отторжении трансплантата обычно наблюдаются повышение температуры тела, боль, растяжение, рвота и увеличение стомы. Сильное отторжение может привести к изъязвлению, прободению и кровотечению. При любых признаках истечения желчи или обструкции надо принимать срочные меры. Сосудистые проблемы включают образование тромбов в микрососудах и разрыв или попадание больших сгустков крови в анастомозы. Риск послеоперационной инфекции и лимфатической пролиферации выше, чем при пересадке других крупных органов.

Нарушения лимфатической пролиферации после трансплантации (НЛПТ). НЛПТ заключается в нерегулируемом росте лимфоидной ткани, который может происходить в лимфатических

узлах, расположенных как в обычных местах, так и в местах, где их обычно не бывает. Растущая ткань может мешать соседним структурам и вызывать различные симптомы. Проллиферация лимфатических узлов в средостении может привести к стридору и свистящему дыханию из-за обструкции дыхательных путей, может развиваться гипертрофия аденоидов или гипертрофия структур голосовой щели. Дисфагия может быть следствием увеличения лимфатических узлов желудка вокруг места соединения желудка с пищеводом. Если увеличиваются брыжеечные лимфатические узлы, они могут давить на тонкую кишку и вызвать ее обструкцию. Кроме того, результатом НЛПТ может быть прободение внутренних органов, что приводит к перитониту и появлению свободного воздуха в брюшной полости. Лечение НЛПТ заключается в уменьшении иммуносупрессивной терапии. Может быть полезна адоптивная иммунотерапия против вируса Эпштейна–Барр. Иногда оказываются необходимыми химиотерапевтические агенты, которые применяются в лечении лимфом, не связанных с трансплантацией (см. т. 4, гл. 589).

ЛИТЕРАТУРА

- Bernstein D., Starnes V. A., Baum D. Pediatric heart transplantation. *Adv Pediatr* 1990; 37: 413–39.
- Horak D. A., Forman S. J. Critical care of the hematopoietic stem cell patient. *Crit Care Clin* 2001; 17: 671–6.
- Kaufmann S. S. Small bowel transplantation: Selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 425–8.
- Klingemann H. G. Mechanical ventilation for bone marrow transplant patients: When does it become futile? *Crit Care Med* 2000; 28: 899–900.
- Lutz-Dettinger N., de Jaeger A., Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715–49.
- Malago M., Rogiers X., Broelsch C. E. Liver splitting and liver donor techniques. *Br Med Bull* 1998; 53: 860–7.
- Millan W. I. T., Sarwal M. M., Lemley K. V. et al. A 100% 2-year graft survival can be attained in high-risk 15 kg or smaller infant recipients of kidney allografts. *Arch Surg* 2000; 135: 1063–8; discussion 1068–9.
- Neumann M. Evaluation of the pediatric renal transplant recipient. *ANNA J* 1997; 24: 515–23.
- Patterson G. A. Indications: Unilateral, bilateral, heart-lung, and lobar transplant procedures. *Clin Chest Med* 1997; 18: 225–30.
- Salvatierra O. Jr. Pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 634–5.

Shah V., Friedman A. L., Navarro V. J. Immunology of liver transplantation: Clinical management aspects. Gastroenterologist 1997; 5: 137–47.

Spray T. L. Transplantation of the heart and lungs in children. Annu Rev Med 1994; 45: 139–48.

Stokes D. C. Pulmonary complications of tissue transplantation in children. Curr Opin Pediatr 1994; 6: 272–9.

Глава 126

Утопление и спасенные из воды дети

Гарри Дж. Каллас (Harry J. Kallas)

Купание в водоемах и бассейнах является частой причиной травматизма и гибели детей. При погружении в воду ребенок может задохнуться, что приводит к асфиксии; при этом вода в легкие может не попасть. В течение нескольких минут гипоксия и ишемия могут вызвать необратимые мультисистемные повреждения и часто смерть. Лечение в ОДИТ снижает смертность от сердечно-легочных нарушений спасенных после утопления, но основной причиной смерти и продолжительной болезни после гипоксемии и ишемии являются неврологические расстройства.

Смерть после 24 ч погружения в воду называется *утоплением*, при этом смерть может наступить сразу или после реанимации. Выживание после 24 ч определяется как *состояние, близкое к утоплению* («почти утопление»), независимо от того, выздоровеет ли жертва впоследствии или умрет. Эти определения достаточно спорны, но, тем не менее, широко используются; единодушного мнения относительно альтернативных определений состояния после погружения в воду нет.

Эпидемиология

Установлено, что в мире ежегодно тонут 500 000 человек (примерно один человек ежеминутно); однако истинное количество утонувших неизвестно, поскольку многие несчастные случаи не регистрируются. По данным ВОЗ, смертность от утопления в 1998 г. составляла 8,4 на 100 000 человек. Как причина смерти утопление занимает 11-е место среди детей до 5 лет и 4-е место среди детей в возрасте 5–14 лет.

Утопление является одной из главных причин травматической смерти у детей. Примерно 40% всех фатальных исходов утопления приходится на детей до 5 лет. Среди детей в возрасте 1–4 лет утопление является второй главной причиной травматической гибели в Соединенных Штатах и Африке и стоит на 1-м месте в Австралии и нескольких штатах США (Аризона, Калифорния, Флорида и Техас).

Фатальная статистика охватывает только часть проблемы, потому что многих детей удается реанимировать и они выживают, но остаются серьезные неврологические последствия. В Соединенных Штатах ежегодно происходит 500 000 несчастных случаев, связанных с погружением в воду, в 50 000 случаев из них требуется медицинская помощь. До 50% жертв умирают на месте происшествия и не нуждаются в услугах медицины. Расчет совокупного риска для лиц мужского пола от рождения до 19 лет показывает, что 1/1098 утонут, 1/301 будут госпитализированы из-за состояния, близкого к утоплению (почти утопления), и 1/75 пройдут лечение или будут наблюдаться в ОНП. По сравнению с этим риск среди лиц женского пола составляет 1/3333, 1/913 и 1/228 соответственно. Среди детей до 5 лет на каждого утонувшего ребенка приходится 14,6 детей, госпитализированных или получивших помощь в ОНП по поводу состояния, близкого к утоплению. В Калифорнии в 1994 г. было 32,8 смертных случая на каждые 100 выживших после состояния, близкого к утоплению. После неотложной помощи по поводу почти утопления, у 5–12% выживших остаются тяжелые неврологические расстройства.

К факторам риска утопления относятся возраст, пол и раса. Чаще всего тонут дети до 5 лет, на 2-м месте — 15–19-летние подростки (преимущественно мальчики). В США в 1995 г. 5% утонувших детей были до 1 года, 37% были в возрасте 1–4 лет, 15% — в возрасте 5–9 лет и 29% — в возрасте 15–19 лет. Во всех возрастных категориях преобладали мальчики, на их долю приходилось 74% всех смертных случаев от утопления. Отношение мальчики/девочки увеличивается с 2:1 среди только начинающих ходить до 10:1 среди подростков. В Соединенных Штатах черные дети тонут почти в 2 раза чаще, чем белые. В Кейптауне (ЮАР) черные дети тонут в 3 раза чаще, чем белые дети. В Соединенных Штатах относительный риск утонуть в плавательном бассейне для черных мальчи-

ков старше 5 лет в 4–15 раз выше, чем для белых, а для черных девочек — в 3–10 раз выше, чем для белых.

Количество утонувших в различных местах зависит от доступности к находящемуся в воде телу, социально-экономического статуса и географического района. Вода представляет опасность для любого ребенка; маленькие дети из-за ограниченных физических возможностей могут утонуть на глубине в несколько сантиметров. В США в 1995 г. дети в 32% случаев утонули в искусственных водоемах, в 9% случаев — дома (в основном, в ванне), 47% утоплений произошло в пресной воде (главным образом, в реках и озерах) и 4% — в морской. Почти в 40% случаев дети тонули во время плавания.

Места, где дети тонут чаще всего, зависят от их возраста. В Соединенных Штатах в 1995 г. дети до 1 года в 78% случаев утонули дома, главным образом в ванне, и только в 14% случаев — в бассейне. Среди утонувших детей в возрасте 1–4 года 55% утонули в бассейне и 26% в естественных водоемах. В большинстве промышленно развитых стран, которые предоставляют статистику утоплений, большинство детей утонули в бассейнах. В США дети в возрасте 5–9 лет тонут в реках и озерах (54%) и в бассейнах (31%). В раннем подростковом возрасте (10–14 лет) 61% детей тонут в естественных водоемах и 21% — в искусственных. Более старшие подростки (15–19 лет) тонут в основном в местах пресной водой (69%) и реже в плавательных бассейнах (12%) или соленой воде (10%).

В странах с более теплым климатом, таких как Соединенные Штаты, Австралия и Южная Африка, 50–90% смертельных случаев в воде происходят в домашних плавательных бассейнах; среди детей до 5 лет эта цифра достигает 90%. Американская комиссия по безопасности потребительских товаров установила, что 3000 детей в возрасте до 5 лет ежегодно поступают в ОНП в результате несчастных случаев во время купания в домашних бассейнах; почти в 80% случаев детей госпитализируют по крайней мере на 1 день. Большинство этих случаев происходит в собственных бассейнах, в основном в первые 6 мес. после того, как ребенка впервые привели в бассейн. Чаще всего это связано с кратковременным отвлечением взрослых (меньше чем на 5 мин) от наблюдения за ребенком.

В США более 50% непреднамеренных утоплений маленьких детей происходит во время купания в ванне. В 86% случаев это случается с 7–15-месяч-

ными детьми. После первого года жизни частота гибели детей в ванне прогрессивно снижается (до < 10%). Часто это является результатом невнимательности взрослых или переоценки возможностей и координации их детей. В Японии, где ванну обычно оставляют наполненной водой, она является самым частым местом, где тонут дети до 4 лет.

Нагревательные приборы в бассейнах представляют особую опасность, потому что многие из них снабжены пневматическим устройством, которое может захватить волосы, одежду или части тела ребенка, увлекая его с поверхности воды. Как правило, это происходит, когда родители отлучаются на какой-то момент, но может случиться и в их присутствии, когда ребенок находится под их наблюдением. Наиболее частой жертвой таких несчастных случаев становятся дети до 2 лет.

Дети могут утонуть в ведре, унитазе, стиральной машине, раковине и в других обычных местах в доме, где имеется вода. Маленькие дети падают в эти емкости с водой головой вниз и не могут самостоятельно выбраться из-за относительно тяжелой головы и/или недостаточной массы тела, чтобы перетянуть голову. В ведре дети тонут часто, в некоторых районах такие случаи составляют 24% всех утоплений начинающих ходить малышей. Частично такая высокая смертность объясняется тем, что в ведрах часто содержатся моющие жидкости или едкие вещества.

Более старшие дети и подростки до 70% случаев тонут в открытой воде — в озерах, прудах, водных потоках, у берега в океане или в ирригационных канавах, обычно когда взрослые за ними плохо наблюдают или не наблюдают вовсе. В 1996 г. Американская ассоциация по спасению на водах сообщила о 62 747 случаях спасения на побережьях США; отношение числа спасенных к числу утонувших составляло примерно 8:1. 20% часть утоплений в открытой воде происходила при катании на лодках или других судах, свыше 50% смертельных исходов было связано с потреблением алкоголя или наркотиков.

Потребление алкоголя или запрещенных препаратов увеличивает риск утонуть. Алкоголь затуманивает сознание, увеличивает стремление к необдуманным рискованным поступкам и нарушает координацию движений. Выпившие взрослые не способны должным образом наблюдать за поведением маленьких детей на воде. Проведенное в США исследование показало, что в предыдущем

году 70% мужчин и 66% женщин употребляли алкоголь во время мероприятий на воде; самую большую группу среди респондентов представляли 16–20-летние молодые люди. Алкоголь был обнаружен в крови 10–50% утонувших подростков.

Определенные заболевания также повышают риск несчастных случаев на воде. У детей с эпилепсией риск утонуть или «почти утонуть» в 4–13 раз выше, чем у детей без этой болезни, и, действительно, утопление является наиболее частой причиной непреднамеренной травматической смерти в этой популяции. Больные эпилепсией обычно тонут в ванне или в плавательном бассейне (86%), при этом большинство пострадавших детей старше 5 лет. Помимо эпилепсии другие психические или двигательные нарушения увеличивают риск утонуть.

К гибели в воде могут привести жестокое обращение с детьми или самоубийства. Такие случаи требуют тщательного расследования и понимания нормальных, соответствующих возрасту детских способностей. Пренебрежение или грубое отношение к детям ответственно за 5–19% утоплений детей в возрасте 1–4 лет и за 10–67% несчастных случаев в ванне. Примерно одно из 30 детских самоубийств осуществляется путем намеренного утопления. В 85% случаев намеренного утопления в ванне жертвами являются 15–30-месячные дети. В отличие от непреднамеренных инцидентов, рядом стоящие взрослые вряд ли станут пытаться реанимировать детей, с которыми они жестоко обращаются, и дети, скорее всего, обречены на гибель.

Патофизиология

Существует неверное представление, что тонущий ребенок будет сигнализировать о своем бедственном положении и звать на помощь. На самом деле большинство детей тонут молча. Исследования показали, что маленькие дети способны бороться только 10–20 с, после чего окончательно погружаются под воду. Более того, усилия тонущей жертвы дышать и ее барахтанья могут быть неправильно восприняты окружающими как всего лишь игра в воде.

После погружения в воду все органы и ткани подвергаются риску гипоксии. В короткое время гипоксия может привести к остановке сердца, к вызванным гипоксией нарушениям добавляется ишемия. Комбинация гипоксии и ишемии являет-

ся обычным механизмом нарушений при погружении под воду, тяжесть нарушений зависит от длительности пребывания под водой. Аспирация воды может усилить гипоксию и последующую респираторную недостаточность. У некоторых жертв может развиваться гипотермия, которая, если ее быстро не устранить, обычно губительна для организма. Иногда фатальная, индуцированная катехоламинами аритмия, вторичная к одной из форм синдрома удлиненного интервала Q–T, приводит к остановке сердца и смерти. В этих случаях смерть не является результатом аспирации или удушья (см. т. 4, п. 529.4).

Нарушения, обусловленные гипоксией и ишемией. Находящиеся в сознании животные при экспериментальном погружении в воду сначала стремятся выбраться на поверхность. В это время небольшое количество воды попадает в гортанную часть глотки (гипофаринкс), приводя к спазму гортани.

Большинство животных борются яростно и заглатывают большое количество воды, но вскоре теряют сознание из-за гипоксии. Возможна рвота, которая сопровождается непровольной аспирацией содержимого желудка. Примерно у 10% животных спазм гортани продолжается до самой смерти без аспирации в легкие (аспирации не происходит у 10–15% утонувших людей). Глубокая гипоксия и депрессия мозга приводят к терминальному апноэ. Параллельно происходят сердечно-сосудистые изменения: сначала развивается тахикардия, затем тяжелая гипертензия и рефлекторная брадикардия, в основном из-за интенсивного выделения катехоламинов, и аритмия. Через 3–4 мин из-за гипоксии миокарда резко снижается циркуляция. Электрическая активность сердца или его бесполезные сокращения могут еще продолжаться короткое время, но эффективной перфузии уже не происходит. По мере того как гипоксия и ишемия вызывают скоротечные, прогрессирующие и необратимые изменения, шансы на успешную реанимацию быстро падают до нуля.

При погружении лица в холодную воду (<20 °C) плавательный рефлекс потенциально может усилить кровообращение в мозге и миокарде и, как считают некоторые, внести свой вклад в защиту мозга при погружении. Этот рефлекс сильно развит у морских животных, однако у людей он относительно слаб. Мнения о том, в какой степени плавательный рефлекс может защитить невроло-

гические функции у человека, противоречивы, но, скорее всего, его действие выражено слабо.

Все органы страдают от гипоксии и ишемии, но мозг отличается особенной чувствительностью. Под действием интенсивной терапии функции легких и сердца после реанимации спасенных из воды людей обычно поддаются восстановлению и реже являются причиной смерти, чем необратимо поврежденная ЦНС. Именно повреждение ЦНС является наиболее частой причиной смерти или длительной болезни. Предполагается, что для необратимого нарушения функции ЦНС достаточно 3–5 мин гипоксии, хотя точно это время не установлено.

В результате гипоксемии и ишемии в мозге происходит множество патофизиологических процессов (см. п. 122.7). Запасы энергии в мозге минимальны, и ему требуется постоянная доставка кислорода и питательных веществ. Запасы АТФ почти полностью истощаются через 2 мин гипоксии. АТФ необходим для сохранения метаболических функций нейронов и ионных градиентов; его недостаток, по-видимому, является триггером различных каскадов патологических реакций.

Если произошла остановка сердца и дыхания, нарушение мозгового кровообращения и ауторегуляции может сохраниться и после реанимации. У собак после 15 мин глобальной ишемии и последующего восстановления циркуляции кровообращения в мозге сначала усиливается (церебральная гиперемия), но затем в течение нескольких часов или дней наблюдается слабая перфузия, которая может удовлетворять или не удовлетворять потребности мозга. Разобщение ауторегуляции и метаболических потребностей ЦНС ведет к дальнейшим нарушениям, поскольку скорость утилизации кислорода в мозге возвращается к норме после ишемического периода, а скорость мозгового кровообращения остается низкой.

Во вторичном нарушении ЦНС во время восстановления перфузии участвует несколько механизмов. В результате повреждения усиливается секреция глутамата и других «возбуждающих» аминокислот. Глутамат — главный возбуждающий нейромедиатор мозга — действует через три основных, связанных с ионофором рецептора: N-метил-D-аспартат (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проприоновую кислоту (AMPA) и каинатный рецептор. Активация этих рецепторов на мембранах нервных клеток ведет

к притоку кальция и натрия в клетки. Глутамат также действует через метаболитные рецепторы, которые запускают каскад вторичных медиаторов и стимулируют выход кальция из внутриклеточных запасов. Увеличение содержания внутриклеточного кальция, по-видимому, является последним этапом на пути к необратимому клеточному повреждению и смерти.

Изменение гомеостаза кальция может закрепить многочисленные опасные реакции, включая активацию фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз, протеинкиназ, синтазы оксида азота и разобщение окислительного фосфорилирования. Гидролиз фосфолипидов мембран и высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты вносят свой вклад в образование свободных радикалов кислорода, воспалительные реакции и повреждение клеток. Мозг особенно чувствителен к повреждающему действию свободных радикалов, включая супероксид, перекись водорода, пероксинитрит и азотную кислоту. В образовании кислородных радикалов участвуют также циклооксигеназа, липоксигеназа, дегградация пурина, транспортная цепь электронов и воспалительные клетки. Повреждение клеток под воздействием кислородных радикалов протекает по разным механизмам, самый важный из них приводит к перекисному окислению липидов; последующая цепь реакций вызывает еще большее образование радикалов, нарушает ферментативную функцию и целостность мембран, прерывает синтез ДНК и разрушает гематоэнцефалический барьер. Кроме того, высвобождающиеся лейкотриены, ФНО, металлопротеазы, кинины и другие цитокины и медиаторы также участвуют в разрушении гематоэнцефалического барьера. Разобщение окислительного фосфорилирования и нарушение целостности мембран приводят к истощению митохондриальных и клеточных запасов энергии. Активируется также ряд медиаторов запрограммированной смерти клеток (апоптоза), но их роль в общем повреждении ЦНС пока неясна.

После остановки сердца и дыхания возможен отек мозга. Механизм его полностью не изучен, но, скорее всего, он обусловлен разбуханием астроцитов или является вазогенным отеком, возникшим вследствие разрушения гематоэнцефалического барьера. Опосредованное астроцитами поглощение глутамата из внеклеточного пространства, по-видимому, связано с накоплением натрия и воды. Набуханию астроцитов способствуют также аци-

доз, калий и арахидоновая кислота. Традиционное представление о том, что цитотоксический отек мозга является следствием потери энергии клетками (модель насоса с обратной диффузией, так называемая pump-leak model) не полностью отражает картину, хотя неспособность поддерживать ионный градиент может все же играть некоторую роль в образовании отека. Выраженный отек может повышать ВЧД, усиливая ишемию, хотя само по себе повышение ВЧД является опасным признаком тяжелого повреждения ЦНС.

Гипергликемия, развивающаяся при гипоксии и ишемии, также может усугублять нарушения функции ЦНС. У спасенных из воды детей с исходной концентрацией глюкозы в крови выше 25-0 мг/100 мл риск смерти или инвалидизации в случае выживания выше, чем у жертв с нормальным уровнем глюкозы. У крыс с гипергликемией и повреждением мозга нарушения ЦНС были серьезнее, чем у контрольных крыс с нормогликемией и тем же повреждением мозга. При коррекции уровня глюкозы состояние ЦНС после травмы мозга в контрольной и опытной группах было одинаковым. У крыс с гипергликемией уровень аденозина и его метаболитов в ЦНС был значительно ниже, чем у животных с нормогликемией. Аденозин считается эндогенным нейропротектором, который вызывает региональную церебральную вазодилатацию, тормозит высвобождение эксцитотоксина, снижает кальциевый ток в клетках и влияет на взаимодействие нейтрофилов с эндотелием. Однако у людей после спасения из воды во избежание ятрогенной гипергликемии или гипогликемии не следует контролировать гипергликемию с помощью инсулина до проведения клинических исследований.

Другие органы и ткани также могут быть повреждены в результате гипоксии и ишемии. В легких повреждение сосудистого эндотелия, увеличивающее проницаемость сосудов, может привести к ОРДС (см. гл. 123). Аспирация также приводит к повреждению легких (см. т. 4, гл. 481). Наблюдаются дисфункция миокарда, артериальная гипотензия, снижение минутного объема сердца, аритмия, инфаркт сердца. Основными почечными осложнениями при гипоксии и ишемии являются острый некроз канальцев и некроз коркового вещества (см. п. 122.5). Повреждение сосудистого эндотелия может инициировать диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию (см. т. 4, гл. 575), гемолиз и тромбоцитопению. ЖКТ страдает из-за

многих факторов, включая гипоксию и ишемию, гипотермию, инфузии катехоламинов, и, возможно, плавательный рефлекс; кровавый понос с отслоением слизистой оболочки после тяжелых ишемии и гипоксии часто предвещает фатальный исход. Нередко резко повышается активность печеночных трансаминаз и сывороточных панкреатических ферментов. Разрушение нормальных слизистых защитных барьеров предрасполагает к бактериемии и сепсису.

Аспирация и травма легких. Аспирация в легкие происходит в большинстве случаев утопления или «почти утопления», но количество аспирированного материала обычно невелико. Жертвы, у которых не произошло аспирации, могут быстро избавиться от ларингоспазма и последствий гипоксии. Количество и состав аспирационного материала могут влиять на клиническое состояние пострадавшего: содержимое желудка, соль воды, патогенные организмы, токсические химикаты и другой инородный материал могут повредить легкие или вызвать обструкцию дыхательных путей. При аспирации большого количества материала, что иногда случается у детей, увеличивается вероятность тяжелой легочной дисфункции.

Лечение при аспирации морской или пресной воды существенно не различается. Морская вода представляет собой гипертонический раствор (приблизительно 3% солевой раствор), и создающийся осмотический градиент притягивает интерстициальную и внутрисосудистую жидкость в альвеолы. Более того, морская вода инактивирует сурфактант, что приводит к увеличению альвеолярного поверхностного напряжения и нестабильности альвеол и предрасполагает их к ателектазу. С другой стороны, гипотоническая пресная вода, попадая в легкие, вымывает сурфактант, что также приводит к нестабильности и коллапсу альвеол. И в том и в другом случаях развивается гипоксемия и дыхательная недостаточность, которые являются результатом рассогласованности вентиляции и перфузии, увеличения внутрилегочного шунтирования, снижения эластичности легких и увеличения сопротивления в дыхательных путях. У экспериментальных животных тяжелая гипоксия развивается в течение 3 мин после аспирации такого небольшого количества воды, как 2,2 мл/кг. Аналогично у людей аспирация 1–3 мл/кг может привести к значительной гипоксии и снижению эластичности легких на 10–40%.

Отек легких или ОРДС может быть результатом аспирации жидкости или инородного материала, гипоксии и ишемии или существенной гипотермии. Иногда отек легких может быть кардиогенным (при тяжелом нарушении функции миокарда) или, что еще реже, нейрогенным. Аспирация загрязненного материала может привести к воспалению легких. Желудочная кислота или едкие вещества могут напрямую повредить легкие независимо от наличия инфекции. Травмирование легких возможно и при ИВЛ (см. п. 122.4) в случае избыточного ДО или давления либо при продолжительном воздействии высокой концентрации кислорода.

Изменение водно-электролитного баланса. У большинства тонувших в легкие не попадает достаточно большое количество жидкости, способного вызвать существенное изменение электролитного статуса. Многие заглатывают очень много жидкости, но и это не приводит к клинически значимому нарушению водно-электролитного баланса. У выживших детей, попавших в ОНП, редко наблюдаются нарушения электролитов, требующие лечения.

Иногда заглатывание или аспирация очень большого количества морской воды может привести к гипернатриемии и последующим изменениям из-за высокой концентрации натрия в морской воде и ее высокой осмолярности. При осмотическом засасывании жидкости в легкие или ЖКТ возможно стужение крови. Гипернатриемия и гемоконцентрация как результат гипосмолярного диуреза наблюдаются также при несахарном диабете (см. гл. 148) и обычно служат признаком тяжелого нарушения ЦНС после гипоксии и ишемии.

Иногда при аспирации или заглатывании большого количества пресной воды может произойти водная интоксикация, приводящая к гипонатриемии и гемодилуции. Результатом внезапной гипосмолярности бывает разбухание эритроцитов и гемолиз, которые гипотетически приводят к гемоглинурии с повреждением почечных канальцев и гиперкалиемии с последующей фибрилляцией желудочков. У людей после спасения из воды уровень свободного гемоглобина в плазме крови, как правило, ниже 500 мг/100 мл, но такое снижение само по себе обычно не способно вызвать почечную дисфункцию. С другой стороны, перегрузка свободной водой бывает при избытке АДГ, секреция которого может усиливаться при легочных или мозговых нарушениях (см. п. 149.1). Из-

быток свободной воды может также увеличивать отек мозга и ВЧД.

Гипотермия (см. гл. 128). Гипотермия (температура тела ниже 35 °С) часто наблюдается после погружения в воду. Дети особенно подвержены риску гипотермии из-за относительно высокого отношения площади поверхности тела к его массе, тонкого слоя подкожного жира и ограниченной способности генерировать тепло. Гипотермия может развиваться и после длительного поверхностного контакта с холодной водой или после заглатывания или аспирации большого количества очень холодной жидкости. Спасение из воды сопровождается дальнейшим падением температуры тела в результате контакта с холодным воздухом и сырой одеждой и транспортировки в больницу.

При температуре тела выше 32 °С с помощью компенсаторных механизмов нормальная температура обычно восстанавливается; при более низкой температуре терморегуляция не работает и спонтанного восстановления температуры не происходит. При умеренной гипотермии (температура тела 32–35 °С) увеличивается потребление кислорода благодаря дрожанию (термогенез) и увеличению симпатического тонуса. При температуре тела ниже 32 °С (глубокая гипотермия) дрожание прекращается, а скорость клеточного метаболизма снижается приблизительно на 7% на каждый градус в отсутствие активного термогенеза.

При переходе от умеренной к глубокой гипотермии прогрессирующая брадикардия, снижение сократимости миокарда и потеря вазомоторного тонуса приводят к неадекватной перфузии, гипотензии и, возможно, шоку. При температуре тела ниже 28 °С обычно развивается крайне тяжелая брадикардия и велика вероятность спонтанной фибрилляции желудочков или асистолии. При гипотермии от умеренной до глубокой подавление центрального дыхательного центра приводит к гиповентиляции и неизбежно к остановке дыхания. Глубокая кома с неподвижными расширенными зрачками в отсутствие рефлексов и при очень низкой температуре тела (менее 25–29 °С) может быть ошибочно принята за летальный исход.

В зависимости от тяжести и длительности гипотермии другие неблагоприятные системные последствия могут развиваться быстро и сохраняться даже после согревания пострадавшего. ОРДС, обусловленный гипотермией, наблюдается и в отсутствие погружения в воду или аспира-

ции. Подавление метаболизма в печени и почках и снижение перфузии этих органов приводят к замедлению клиренса медицинских препаратов. Возможна гипогликемия из-за истощения запасов гликогена или, наоборот, гипергликемия вследствие воздействия катехоламинов, нарушения секреции инсулина и подавления периферической утилизации глюкозы. Также могут развиваться тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов и ДВС-синдром. Хотя гипотермия замедляет репликацию бактерий, но, с другой стороны, она повышает предрасположенность хозяина к бактериальной и грибковой инвазии и сепсису, поскольку нарушает функцию нейтрофилов и системы макрофагов. Чтобы свести к минимуму эти неблагоприятные последствия, необходима срочная коррекция гипотермии.

Во время согревания пострадавшего температура тела сначала может снизиться. Это *снижение температуры* вызвано тем, что более холодная кровь из конечностей возвращается в относительно более теплые центральные отделы тела или же проведением тепла от более теплого центра к более охлажденным поверхностным слоям. У пациентов с тяжелой гипотермией такое падение может привести к дальнейшему ухудшению сердечной, респираторной и неврологической функции или к аритмии. В связи с этим при умеренной или тяжелой гипотермии согревание лучше начинать не с конечностей, а с центральной части тела.

После спасения утопающего возможен *шок согревания*. При повышении температуры тела метаболические потребности увеличиваются и сосуды расширяются, а миокард, функция которого крайне ослаблена, может оказаться не в состоянии удовлетворить возрастающие физиологические потребности организма. В результате при согревании могут усиливаться гипотензия, метаболический ацидоз, тканевая ишемия и др. (см. п. 122.2).

Противоречивый исход гипотермии. Последствия умеренной или тяжелой гипотермии у почти утонувших жертв бывают противоречивы. Неверные представления были подогревы сообщением о нескольких случаях восстановления неврологических функций после длительного (10–150 мин) погружения в ледяную воду. Следует четко различать холодную и ледяную воду. Только некоторые люди, выжившие после продолжительного погружения, находились в замерзающей воде (<5 °C), и температура тела у них была менее 30 °C (обычно много ниже). Хотя гипотермия может в определенной

степени защищать мозг от гипоксемии и ишемии в контролируемых клинических условиях (например, в операционной), по данным многих исследований, она имеет плохой прогноз.

Гипотермия вызывает защитный эффект, если температура тела падает чрезвычайно быстро, так что скорость клеточного метаболизма снижается до того, как гипоксия и ишемия приведут к необратимым повреждениям. Показано, что гипотермия эффективно защищала мозг и другие ткани от гипоксемии и ишемии в контролируемых условиях, когда сначала тело охлаждалось до 18 °C и затем останавливалось сердце. Но если процесс, приводящий к смерти клеток под действием гипоксемии и ишемии, запущен (он начинается через 5–6 мин), гипотермия не оказывает защитного действия и не способствует восстановлению.

Охлаждение только поверхности тела не способно снижать температуру со скоростью, достаточной для нейропротекции. Скорость охлаждения «почти утонувших» жертв установить трудно, поскольку, кроме поверхностного охлаждения, они могут заглатывать или аспирировать воду. Поверхностное охлаждение анестезированных младенцев с помощью ледяных компрессов и ледяной воды приводило к снижению ректальной температуры всего на 2,5 °C в первые 10 мин, и требовалось еще 32 мин, чтобы температура упала до 24–26 °C. Поэтому для достижения гипотермии только от поверхностного охлаждения нужно длительное погружение в ледяную воду, при этом голова человека находится над водой и он продолжает дышать, пока тело его постепенно охлаждается. Такое редко кому удавалось видеть.

Предположение о том, что аспирация ледяной воды ускоряет охлаждение, спорно. Большинство животных и людей, утонувших в холодной или теплой воде, аспирируют очень мало воды. Теоретически для быстрого достижения нейропротективной гипотермии жертва должна либо сразу заглотнуть или аспирировать очень большое количество ледяной воды, либо повторно аспирировать ее меньшими порциями в течение какого-то времени. У взрослых людей и у животных погружение в ледяную воду приводит к интенсивной непроизвольной, рефлекторной гипервентиляции, и они не способны сдерживать дыхание дольше 10 с. Таким образом, наиболее вероятно, что жертвы аспирируют ледяную воду при повторных рефлекторных вдохах. Если это так, то мозг может быстро охла-

даться до защитного уровня ($<30^{\circ}\text{C}$) при условии, что вода ледяная и сердцебиение продолжается достаточно долго, чтобы произошел тепловой обмен. Имеет ли место такой сценарий на самом деле, неизвестно.

Гипотермия при почти утоплении в неледяной воде, как правило, предвещает плохой исход. В Колумбийском округе (Вашингтон), где вода холодная, но редко бывает ледяной, случаев гипотермической протекции не наблюдали: у 92 % людей, выживших без неврологических последствий, температура тела при спасении была выше 34°C , у 61 % тех, кто умер или выжил с тяжелым неврологическим расстройством, исходная температура тела была ниже 34°C . Аналогично в Финляндии, где средняя температура воды 16°C , не было случаев защитного эффекта гипотермии у детей; как правило, хороший исход наблюдался, если погружение длилось меньше 10 мин.

Клинические проявления и лечение

Лечение спасенных и его исход определяются в первую очередь обстоятельствами инцидента, длительностью погружения в воду, скоростью спасения и эффективностью реанимационных мер. При этом жертвы можно подразделить на две группы. У детей, которым на месте происшествия нужна минимальная реанимация, исход обычно хороший, и у них редко развиваются осложнения. У них быстро восстанавливаются спонтанное дыхание и сознание. Для дальнейшей оценки состояния их следует госпитализировать в ОНП.

В случае остановки сердца жертвам требуется агрессивная или длительная реанимация, у них высок риск полиорганных системных осложнений, тяжелых неврологических расстройств или смерти. Необходима скоординированная и искусная догоспитальная реанимация по алгоритму ABC (см. гл. 116). У этих детей часто сохраняется коматозное состояние и отсутствуют рефлексы мозгового ствола, несмотря на восстановление оксигенации и циркуляции. Последующее лечение в ОНП и ОДИТ включает более совершенную реанимацию и терапию полиорганной дисфункции.

Первичная оценка и реанимация (см. п. 122.1). После извлечения ребенка из воды надо немедленно начать СЛР. Вероятность благоприятного исхода резко снижается с каждой минутой, прошедшей без восстановления адекватных дыхания

и кровообращения. Из почти утонувших детей, у которых произошла остановка сердца и которым была проведена СЛР на месте происшествия, только 7–21 % выживают без неврологических расстройств. Немедленная реанимация на месте происшествия повышает шансы благоприятного исхода почти в 5 раз, хотя эта цифра строго не подтверждена. Ожидание медицинских работников не должно удерживать присутствующих от попыток реанимации; даже при идеально налаженной системе медики в 91 % случаев прибывают позже чем через 10 мин.

Первичная реанимация должна быть направлена на быстрое восстановление оксигенации, вентиляции и адекватной циркуляции. Дыхательные пути следует очистить от рвотных масс или инородного материала, которые могут привести к обструкции или аспирации. Для удаления жидкости из легких не следует проводить компрессию живота, так как ее эффективность не доказана; из-за заглатывания воды живот у многих жертв растянут и компрессия повышает риск регургитации и аспирации. При подозрении на инородное тело в дыхательном пути предпочтительнее компрессия груди и удары по спине.

Следует защитить шейный отдел позвоночника при подозрении на травму шеи (см. п. 122.8), которая возможна при грубом обращении с детьми, несчастном случае во время занятий водным спортом, нырянии или при других неизвестных обстоятельствах погружения. Шея должна находиться в нейтральном положении, ее следует защитить корсетом для фиксации шейных позвонков. К счастью, шея редко травмируется при погружении в воду. Обычно это случается при нырянии, аварии моторизованного водного транспорта, при падении с высоты, погружении в открытые емкости с водой и при клинических признаках тяжелой травмы. Позвоночник при неглубоком погружении в воду повреждается крайне редко.

Если у пострадавшего слабое дыхание или апноэ, следует немедленно начинать ИВЛ (см. п. 122.1). Дыхание изо рта в рот или изо рта в нос, проводимое обученным человеком, часто восстанавливает спонтанную вентиляцию. Кислород, как только его доставят, следует вводить всем жертвам. Всем пациентам с недостаточностью дыхания следует провести ИВЛ с положительным давлением и высокой концентрацией вдыхаемого кислорода с использованием дыхательного мешка.

При дыхании изо рта в рот или вентиляции с помощью дыхательного мешка растяжение желудка часто усиливается. Во время реанимации у 25–75% пострадавших наблюдается рвота и примерно у 25% происходит аспирация содержимого желудка. Давление на перстневидный хрящ (метод Селлика) во время дыхания под положительным давлением и ранней назогастральной декомпрессии может снизить риск рвоты и аспирации (см. п. 122.1).

Если апноэ, цианоз, гиповентиляция или затрудненное дыхание не проходят, опытный персонал должен, как можно скорее, провести эндотрахеальную интубацию. Интубация показана также пациентам с подавленным психическим состоянием или гемодинамической нестабильностью. Для повышения шансов выздоровления нужно снять гипоксию. У больных со значительным отеком легких или аспирацией один кислород может не устранить гипоксию; в таких случаях для снижения внутрилегочного шунтирования и улучшения оксигенации необходима вентиляция с ПДКВ. Рутинное применение ПДКВ при состояниях, близких к утоплению, резко снизило раннюю летальность вследствие легочной недостаточности. Первоначальное ПДКВ должно быть около 5 см вод. ст.; затем, если оксигенация все еще недостаточна, его скачкообразно повышают до 10–15 см вод. ст. (целью является $Са_{O_2} > 90\%$). Во время эндотрахеальной интубации с дыхательным мешком ПДКВ можно поддерживать с помощью регулируемого клапана. Попытки резкой или агрессивной гипервентиляции могут быть опасны для пострадавшего.

Одновременно с обеспечением контроля дыхательных путей, оксигенацией и вентиляцией оценивают состояние сердечно-сосудистой системы — пульс, ритм сердечных сокращений, АД, температуру тела, перфузию органов. Если у ребенка нет пульса, налицо брадикардия или тяжелая гипотензия, следует немедленно начать СЛР (см. п. 122.1). Температуру тела, особенно у детей, нужно измерять обязательно, поскольку умеренная или глубокая гипотермия может подавить функцию миокарда и привести к аритмии.

Часто для улучшения кровообращения и перфузии требуется внутривенное введение жидкости и сердечно-сосудистых препаратов (см. п. 122.1). Как можно быстрее надо получить доступ к венам для введения жидкостей или прессорных агентов. Во многих случаях катетер лучше помещать внутривенно, чтобы избежать многочисленных попыток

вставить внутривенный катетер при критическом состоянии ребенка (см. п. 122.1). При остановке сердца и дыхания сначала вводят адреналин (начальная внутривенная доза — 0,01 мг/кг раствора 1:10 000, затем дозу можно повышать вплоть до 0,1 мг/кг раствора 1:1000). Если вены недоступны, адреналин можно вводить через ЭТТ (в этом случае доза составляет 0,1–0,2 мг/кг раствора 1:1000). Для увеличения предварительной нагрузки часто внутрисосудисто вводят струйно раствор Рингера с лактатом или физиологический раствор.

После остановки сердца в результате погружения у 55% детей сначала регистрируется асистолия, у 29% — желудочковая тахикардия или фибрилляция и у 16% — брадикардия. При фибрилляции желудочков или беспульсовой желудочковой тахикардии срочно необходима электрическая дефибрилляция или кардиоверсия; для восстановления перфузионного ритма могут понадобиться другие медикаментозные кардиостимуляторы (см. п. 122.1). После реанимации для усиления работы миокарда и поддержания АД может потребоваться введение катехоламинов (см. п. 122.1 и 122.2).

Особое внимание на месте происшествия нужно обращать на гипотермию, чтобы тут же начать согревать пострадавшего и предотвратить последствия гипотермии. Гипотермия диагностируется при низкой температуре тела и сильном подозрении на нее. Температуру лучше всего измерять на барабанной перепонке. Ректальная температура может не соответствовать истине, если не удалось вставить термометр на достаточную глубину, а данные измерения температуры во рту или в подмышечной впадине ненадежны. При гипотермии с пострадавшего надо снять мокрую одежду, насухо вытереть его, завернуть в теплые одеяла и как можно быстрее перенести в теплое место. По возможности внутривенно вводят теплую жидкость (40–43 °С) и теплый увлажненный кислород (42–46 °С), хотя их согревающий эффект окончательно не установлен. Жертвам, у которых остановка сердца не произошла и температура тела ниже 34 °С, согревают только конечности, чтобы избежать последующего падения температуры. У жертв с гипотермией и плохой перфузией согревающие компрессы и другие приспособления для согревания кожи могут вызвать значительный ожог. Пациентам с глубокой гипотермией (температура тела ниже 30 °С) требуется срочное активное внутреннее согревание (см. гл. 128).

Еще на месте происшествия нужно определить уровень глюкозы в крови. В случае гипогликемии вводят 0,5–1,0 г/кг глюкозы в виде 10 или 25% раствора (максимально вводят 25 г). Если у пациента гипергликемия, глюкозу сначала не вводят, но повторно определяют ее содержание в крови, чтобы не пропустить последующей гипогликемии. Хотя по предварительным данным коррекция гипогликемии может улучшить исход, введение инсулина пока не может быть широко рекомендовано для снижения гипергликемии у тонувших.

Противоречивый исход реанимации жертв с глубокой гипотермией. Мнения относительно мер по восстановлению сердечно-легочной деятельности у пациентов с глубокой гипотермией (температура тела 28 °С) противоречивы. В отдельных работах сообщается о желудочковой аритмии, связанной с эндотрахеальной интубацией или компрессией грудной клетки у пациентов с глубокой гипотермией. Поэтому некоторые авторы, чтобы избежать фибрилляции желудочков, советуют воздерживаться от интубации и компрессии грудной клетки, если у пациента есть хоть какая-то респираторная активность или сохраняется хотя бы слабый перфузионный ритм. В проспективном исследовании у жертв с глубокой гипотермией желудочковой аритмии, обусловленной эндотрахеальной интубацией, не наблюдали. Поэтому осторожную интубацию можно рекомендовать детям с гипоксией и недостаточностью дыхания.

Проспективные исследования, которые могли бы помочь клиницистам в вопросе о компрессии грудной клетки при глубокой гипотермии без остановки сердца, не проводились. Некоторые авторы рекомендуют воздерживаться от этой компрессии, если температура тела ниже 28 °С, а кардиограмма показывает наличие перфузии, не взирая на ЧСС и гипотензию. В основе этих рекомендаций лежат следующие наблюдения: эффективная перфузия восстанавливается при согревании; согревание более эффективно при наличии хоть какой-либо циркуляции; фибрилляция желудочков или асистолия замедляет действие согревания; компрессия грудной клетки может вызвать фибрилляцию желудочков; при глубокой гипотермии СЛР менее эффективна. Однако клинические данные отсутствуют, и часть практикующих врачей применяют СЛР, пытаясь предотвратить угрожающие жизни нарушения сердечного выброса (см. гл. 128).

СЛР, проводимая по полной схеме, с компрессией грудной клетки показана пациентам с гипотермией, если 1) на ЭКГ отсутствует узкий комплекс QRS; 2) температура тела неизвестна или выше 28 °С, ЭКГ невозможна, а пульс не прощупывается. При наличии желудочковой фибрилляции при глубокой гипотермии сначала предпринимают до трех попыток дефибрилляции. Если это не приводит к успеху, снова проводят СЛР. Некоторые сводят к минимуму попытки дальнейшей дефибрилляции до тех пор, пока температура тела не поднимется выше 30 °С; при этой температуре фибрилляция может оказаться более успешной (см. рис. 128.1).

Жертвы с глубокой гипотермией могут казаться находящимися в состоянии клинической смерти, однако полное неврологическое восстановление хотя и редко, но возможно. Нельзя отказываться от попыток реанимации на основании первичного клинического представления, если только не наступила явная смерть (например, трупные пятна или трупное окоченение). При принятии решения о прекращении попыток реанимации следует учитывать температуру тела. В общих случаях согревание следует продолжать до тех пор, пока температура тела не поднимется по крайней мере до 32–34 °С; если при такой температуре у пострадавшего по-прежнему отсутствуют признаки эффективного сердечного ритма и он не отвечает на агрессивную СЛР, попытки вернуть человека к жизни можно прекратить.

Полное согревание не рекомендуется для жертв с остановкой сердца и дыхания. Некоторые дети с тяжелой гипотермией и выглядящие мертвыми на самом деле мертвы. В большинстве ситуаций прерывание реанимационных усилий, возможно, оправдано, если жертва была не в ледяной воде и остается асистолия, несмотря на агрессивную современную СЛР в течение 30–45 мин. Решая прекратить реанимацию, врачи должны полагаться на собственный клинический опыт, при этом принимая во внимание уникальные обстоятельства каждого несчастного случая.

Госпитальная оценка и лечение. В ОНП и больницах продолжают усиленные попытки вернуть к жизни спасенного из воды ребенка. И здесь его состояние определяет объем дальнейших вмешательств. Некоторые дети попадают в ОНП бодрыми и с минимальной симптоматикой. Детям в более тяжелом состоянии требуется госпитализация для обследования и мониторинга. Жертвы,

находящиеся в критическом состоянии, необходимо стабилизировать и направить в ОДИТ.

Возможно, всех тонувших детей следует госпитализировать или, по крайней мере, наблюдать в течение 8–12 ч, даже если при поступлении в ОНП у них отсутствует симптоматика. Как минимум всем нужно провести серийный мониторинг жизненно важных признаков (частота дыхания, пульс, АД, температура тела), тщательное повторное исследование легких и неврологического статуса, рентгенографию грудной клетки и оценку оксигенации (газы артериальной крови или пульсоксиметрия). Могут понадобиться другие обследования в зависимости от конкретных обстоятельств (например, возможные травмы или интоксикация). Почти у 50 % детей первоначально без клинических проявлений симптоматика появляется через 4–8 ч после спасения. Даже у детей с первоначально нормальными данными обследования и рентгенографии грудной клетки могут развиваться от умеренных до тяжелых отложенные респираторные симптомы и отек легких. У пациентов, которым не потребовалась реанимация сразу после спасения из воды или во время первых 4 ч пребывания в ОНП и которые имели оценку по ШГКГ выше 13, может развиваться респираторная недостаточность или кислородная десатурация в течение 6 ч, но может и не наступить никакого ухудшения. У детей с незначительными респираторными симптомами они могут полностью исчезнуть через 18 ч после спасения.

Обычно у этих детей через 4–6 ч нормализуется оксигенация комнатным воздухом и исследование легких не выявляет отклонений; последующие отложенные респираторные нарушения у них маловероятны. По-видимому, бодрые дети без симптомов с нормальными оксигенацией и данными обследования могут быть отпущены домой после 8–12 ч наблюдения при гарантии, что за ними будет должный уход.

Лечение респираторных нарушений. Уровень респираторной поддержки должен соответствовать состоянию пациента и является продолжением догоспитальных мероприятий. Необходима частая проверка адекватности оксигенации, вентиляции и состояния дыхательных путей. Первоначально кислород подается всем жертвам погружения. Одно повышение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{iO_2}) может не устранить гипоксии, и часто требуются эндотрахеальная интубация и ПДКВ. С помощью ПДКВ увеличивают ФОЕ,

снижают внутрилегочное шунтирование, улучшают соответствие вентиляции и перфузии и повышают эластичность легких. Соответствующий уровень ПДКВ и F_{iO_2} должен восстановить оксигенацию до насыщения кислородом выше 90 %. Избыточное ПДКВ может нарушить венозный возврат крови и подавить сердечный выброс. Длительное использование высокого F_{iO_2} (>70–80 %) может вызвать легочное отравление кислородом. Для надежной и частой оценки газов в артериальной крови и непрерывного мониторинга АД критически больным детям часто бывает необходима артериальная катетеризация.

Дети, которые чувствуют себя бодро и им не проводили интубацию, но у них сохраняется слабая или умеренная гипоксемия, несмотря на подачу дополнительного кислорода, являются кандидатами на проведение вентиляции путем создания двухуровневого положительного давления или непрерывного положительного давления в дыхательном пути с помощью дыхательного мешка, если они способны защитить свои дыхательные пути. Такие неинвазивные меры могут улучшить оксигенацию и позволяют обойтись без интубации. Может понадобиться назогастральная интубация для профилактики растяжения желудка газами. Устойчивая гипоксемия, нарушенная вентиляция, затрудненное дыхание, подавленное психическое состояние или нетолерантность пациента обычно указывают на необходимость эндотрахеальной интубации для защиты дыхательных путей и обеспечения дыхания.

При возможном повреждении мозга следует избегать гиперкапнии. Пациентам с реальной или потенциальной гиповентиляцией или при сильно загруженном дыхании показана вспомогательная или контролируемая ИВЛ для того, чтобы избежать гиперкапнии и снизить энергетические затраты при дыхании. Первичной целью вентиляции является P_{aCO_2} 35–40 мм рт. ст. Следует избегать избыточной гипервентиляции; даже умеренная гипервентиляция может ухудшить и без того сниженную перфузию мозга.

При бронхоспазме после «почти утопления» может помочь терапия β_2 -агонистами; однако следует иметь в виду, что причиной одышки могут быть отек легких или инородное тело в дыхательном пути. При подозрении на инородное тело показана бронхоскопия. Рутинное применение диуретиков или кортикостероидов при отеке или повреждении легких не рекомендуется. Профилактическое лече-

ние антибиотиками обычно не помогает, кроме случаев, когда известно, что аспират сильно загрязнен.

У некоторых жертв развивается ОРДС (см. гл. 123), который является тяжелым осложнением и отрицательно действует на оксигенацию и эластичность легких. ИВЛ с применением высокого давления или больших дыхательных объемов также может вызвать повреждение легких. Исследования показывают, что применение пиковых давлений выше 30–35 см вод. ст. может привести к свертыванию и повреждению альвеол, что усугубляет повреждение легких и стимулирует легочные или системные воспалительные реакции. Применение низких дыхательных объемов и давления снижает летальность при ОРДС. Больные с ОРДС и повреждением мозга представляют собой сложную медицинскую проблему, поскольку перmissive гиперкапния, которая является обычной стратегией лечения ОРДС, противопоказана при повреждении мозга или внутричерепной гипертензии. Для повышения эластичности грудной клетки, синхронизации пациента и вентилятора и улучшения газового обмена бывают необходимы седативные средства или нервномышечная блокада, но эти средства затрудняют неврологическую оценку и, следовательно, прогнозирование заболевания и принятие решений.

Для лечения спасенных из воды детей, которым не помогала обычная ИВЛ, успешно применяли различные модели высокочастотной вентиляции (см. п. 122.4). В некоторых случаях вдыхание оксида азота может улучшить соответствие вентиляции и перфузии и снизить легочную гипертензию (см. п. 122.4). Испытано и действие экзогенного сурфактанта после состояния «почти утопления», но показания для его применения и руководства для его эффективного введения детям не разработаны. Для лечения спасенных детей с ОРДС применяли частичную жидкостную вентиляцию (см. гл. 123). Имеется сообщение об использовании экстракорпоральной реанимации после «почти утопления», однако ее широкое применение не рекомендуется, пока не будут разработаны критерии отбора больных и более точные показатели неврологического исхода.

Лечение сердечно-сосудистой системы. Стабилизация сердечно-сосудистой системы является продолжением мер, предпринятых на месте происшествия. Причиной недостаточности миокарда служат гипоксия и ишемия, устойчивая гипоксия,

гипотермия, ацидоз, высокое давление в дыхательных путях во время ИВЛ, изменения внутрисосудистого объема и электролитные нарушения. Возможны сердечная недостаточность, шок, аритмия или остановка сердца. Для диагностики и лечения аритмии необходим непрерывный мониторинг ЭКГ. Катетеризация артерии облегчает постоянный контроль АД и лабораторные исследования. ЭхоКГ, мониторинг ЦВД или введение катетера в легочную артерию помогают оценить внутрисосудистый объем и функцию миокарда.

Обеспечение адекватных оксигенации и вентиляции является необходимым условием улучшения функции миокарда. Улучшение работы сердца и восстановление тканевой перфузии часто достигаются с помощью жидкостной реанимации и введения инотропных агентов. Предварительная нагрузка внутривенными жидкостями может повысить ударный и минутный объем сердца. Перегрузка жидкостью, особенно при слабой функции миокарда, может привести к отеку легких. При сердечной дисфункции или гипотензии после гипоксии и ишемии препаратом выбора обычно является адреналин в дозе 0,05–1,0 мкг/кг/мин. У пациентов с нормальным давлением добутамин в дозе 2–20 мкг/кг/мин может лучше влиять на ударный объем сердца. Некоторым пациентам могут потребоваться другие препараты в зависимости от сердечно-сосудистого нарушения (см. п. 122.1). Для оптимизации работы миокарда необходима коррекция электролитного баланса, особенно гипокальциемии.

Согревание (см. гл. 18). Быстрое согревание при значительной гипотермии повышает стабильность пациентов, снижает летальность и облегчает достижение адекватной циркуляции. Пассивное обогревание (например, теплая комната, сухие одеяла), полагающееся на термогенную способность пациента, может быть недостаточным в случаях глубокой гипотермии. Активное внешнее обогревание (подогретые одеяла, радиаторы) восстанавливает температуру тела гораздо быстрее ($0,8 \pm 0,4$ °C/ч), но из-за сниженной поверхностной циркуляции этот метод менее эффективен. Источники умеренного внешнего обогрева (например, одеяла с электрическим обогревом около 100 Вт) могут согреть кожу и остановить дрожь, но имеют мало преимуществ в плане обогрева по сравнению с самой дрожью. Помещение ребенка в бокс с электрически подогреваемым воздухом (400 Вт) вдвое эффективнее дрожания (6,1 и 3 °C в час соответственно).

Активное обогревание быстрее повышает температуру тела и необходимо при умеренной или глубокой гипотермии и для детей с нарушенной генерацией тепла путем дрожания. Простой активный способ согревания заключается во внутривенном введении теплой жидкости (36–40 °С) и вдыхании увлажненного подогретого кислорода (40–44 °С), хотя эффективность этих мер сомнительна. Достаточно просто можно орошать желудок, мочевой пузырь или брюшину теплым физиологическим раствором. Более агрессивные методы включают гемодиализ, экстракорпоральное согревание (веновенозное или артериовенозное) или искусственное кровообращение. Экстракорпоральное обогревание ($2,1 \pm 0,7$ °С/ч) действует значительно быстрее, чем методы активного наружного обогрева. При глубокой гипотермии, особенно в случаях прекращения циркуляции, может быть необходимо искусственное кровообращение, при котором согревание происходит очень быстро ($6,9 \pm 1,9$ °С/ч). Четких показаний для искусственного кровообращения не разработано; это сложное решение врач должен принять на основании своих предположений и срочно транспортировать пострадавшего в местный терапевтический центр.

Лечение неврологических нарушений. Пострадавшие, которые поступают в больницу в сознании и в бодром состоянии, практически никогда не имеют неврологических последствий. У детей, поступивших в коматозном состоянии, вероятность необратимых нарушений ЦНС высока. Первичное повреждение, гибель клеток от гипоксии и ишемии в настоящее время не лечатся. Современная медицина направлена на сокращение продолжительности острого нарушения функций при инсульте (т. е. быстрая реанимация) и снижение возможных вторичных повреждений ЦНС.

Наиболее эффективные меры нейротерапии включают быстрое восстановление адекватных оксигенации, вентиляции и перфузии. К сожалению, терапия, направленная на контроль ВЧД или на поддержание давления перфузии мозга, не улучшает исход болезни. Пользу могут принести некоторые общие меры. Следует избегать гипогликемии и ятрогенной гипергликемии. Необходимо контролировать судороги (см. п. 122.7) и лихорадку, так как они усиливают метаболическую активность мозга и потребление кислорода. К другим мерам лечения неврологических нарушений нужно подходить критически, поскольку большинство их

не способствует выздоровлению пациентов после тяжелых диффузных нарушений, обусловленных гипоксией и ишемией.

КТ головы обычно приносит мало пользы, если только нет подозрения на сопутствующую травму головы или нужно исключить другие возможные причины комы. У большинства спасенных детей КТ сначала дает нормальную картину. Крайне аномальная картина чаще всего ассоциируется с летальным исходом. Через 24 ч у детей с тяжелыми обусловленными ишемией и гипоксией нарушениями возможны плохая дифференциация серого и белого вещества и отек мозга. КТ-сканирование головы не позволяет четко различить пациентов с хорошим или плохим исходом. МРТ может раньше, чем КТ, идентифицировать изменения, связанные с гипоксией и ишемией, но она редко клинически показана. Ни КТ головы, ни МРТ не имеют преимуществ перед неврологическим обследованием для прогнозирования и выбора лечения пострадавших без травмы.

Многие методы лечения неврологических нарушений не помогают жертвам после почти утопления. Хотя мониторинг ВЧД и лечение, направленное на снижение внутричерепной гипертензии, способствуют сохранению мозговой перфузии и препятствуют вклинению структур мозга, они, похоже, не влияют на исход. Пациенты с повышенным ВЧД обычно имеют плохой исход — либо смерть, либо растительное существование независимо от мониторинга ВЧД. Дети с нормальным ВЧД тоже могут иметь плохой исход, хотя и реже. Традиционные средства интенсивной терапии неврологических нарушений, такие как осмотические агенты, диуретики, ограничение жидкости, миорелаксанты, гипервентиляция, барбитураты и кортикостероиды как по отдельности, так и в комбинации, практически бесполезны в случае жертв почти утопления. На самом деле имеются некоторые данные о том, что такие средства могут снизить общую летальность, но только увеличив число выживших, приговоренных к постоянному растительному существованию; они не увеличивают числа выживших с нормальным неврологическим статусом и не снижают неврологических заболеваний.

Изучено много способов терапии гипоксии и ишемии мозга. У экспериментальных животных реанимационная или терапевтическая гипотермия мозга может улучшить неврологический исход после нарушения, индуцированного умеренной диф-

фузной гипоксией-ишемией; первые испытания у людей дали разные результаты.

Два рандомизированных контрольных испытания на строго отобранной группе взрослых людей, у которых остановка сердца произошла вне больницы, показали, что ранняя терапевтическая гипотермия снижает летальность и неврологические последствия. Применимо ли это к детям с индуцированной гипоксией остановкой сердца (основной механизм остановки сердца у тонущих), неизвестно.

Антиэксцитотоксическая терапия у людей пока не привела к успеху; животным, чтобы уменьшить неврологические нарушения, надо давать антиэксцитоксины в первые 1–2 ч. Другие исследованные способы терапии включают применение средств захвата свободных радикалов кислорода, ингибиторов перекисного окисления липидов, антагонистов кальциевых каналов, глутамата, глутаматергических рецепторов NMDA и AMPA и рецептора ГАМК, ингибиторов высвобождения глутамата, ингибиторов синтазы оксида азота, методы улучшения мозгового кровообращения во время отложенной гипоперфузии, стратегии, направленные против апоптоза, а также повторные исследования применения барбитуратов.

При оптимальном лечении у многих первоначально коматозных детей в первые 24–72 ч происходило резкое неврологическое улучшение. К несчастью, почти 50% детей, поступающих в ОДИТ в состоянии глубокой комы, умирают от повреждения мозга или выживают с тяжелыми неврологическими нарушениями. У многих детей наступает смерть мозга (см. гл. 129); и действительно, повреждения у тонувших являются второй главной причиной смерти мозга в ОДИТ. Если тонувший ребенок находится в глубокой коме и его неврологическое состояние не улучшается после 24–72 ч агрессивной СЛР, а кому нельзя объяснить другими причинами, следует серьезно рассмотреть вопрос об ограничении реанимации (см. гл. 129).

Другие медицинские проблемы. У некоторых жертв могут быть травматические повреждения, особенно если они занимались водным спортом, например плаванием на лодке, нырянием или серфингом. Возможность травмы нужно всегда иметь в виду. У жертв с нарушенной психикой и возможной травмой следует принять меры предосторожности в отношении позвоночника. Значительная анемия может быть признаком травмы и внутреннего кровотечения.

Гипоксия и ишемия могут вызывать системные нарушения, но если нет тяжелого нарушения ЦНС, длительная дисфункция органов маловероятна. У большинства жертв после тщательной реанимационной терапии функция легких восстанавливается, даже если они были сильно повреждены. Острая почечная недостаточность после гипоксии-ишемии, развивающаяся вследствие повреждения канальцев или коркового вещества, может привести к протеинурии, глюкозурии, гемоглобинурии, олигурии или анурии. Диуретики, ограничение жидкости и диализ редко нужны при лечении перегрузки жидкостью или электролитных нарушений; у выживших функция почек обычно нормализуется. Сообщалось о случаях острого некроза скелетных мышц у тонувших. Профузный кровавый понос и отторжение слизистой оболочки обычно предвещают мрачный прогноз; консервативное лечение включает покой кишечника, назогастральную аспирацию и контроль желудочного pH. Искусственное питание большинства жертв почти утопления обычно не составляет большого труда, поскольку, если дети не умирают, они быстро приходят в себя и через несколько дней возвращаются к нормальной диете. Детям, выздоровление которых замедлено, иногда назначают энтеральное или парентеральное питание.

От $1/3$ до $1/2$ жертв в течение первых 2 сут после спасения страдают лихорадкой. Примерно у 80% пациентов она проходит спонтанно без антибиотиков. Профилактическая терапия антибиотиками не рекомендуется. Антибактериальные средства могут быть назначены при стойкой лихорадке, ухудшении легочного или общего клинического состояния либо при других признаках инфекции. Возможна легочная или диссеминированная инфекция бактериального или грибкового происхождения. В литературе описаны случаи пневмонии, вызванной необычными патогенами, часто специфичными для среды погружения и географической области. У критически больных детей может развиться сепсис в результате инфекции не из легких; такой сепсис требует скрупулезного исследования. Необходимы посевы крови и содержимого респираторного тракта и в необычных случаях проконсультироваться с бактериологами.

Тяжелая гипоксическая энцефалопатия наблюдается у 10–30% выживших детей и поступивших в ОДИТ. Хронические неврологические последствия включают замедленное мышление, нарушение мозговой деятельности, спастическую ква-

дриплегию, экстрапирамидный синдром, атрофию зрительного нерва и мозга, корковую слепоту, периферические нейромышечные повреждения или устойчивое растительное состояние.

Обычны психические и психологические последствия. Людей охватывает горе, чувство вины и раздражение. В течение нескольких лет после несчастия с детьми разводы достигают 80%, родители часто испытывают сложности с поступлением на работу и грубым обращением. Друзья и члены семьи могут обвинять родителей в случившемся несчастии. Всем пострадавшим жертвам и их семьям нужны профессиональные консультации, забота священников и социальных работников.

Прогноз

В целом около 80% тонувших детей выживают, 92% выживших полностью выздоравливают. Из детей, требующих лечения в ОДИТ, 50% выживают без неврологических последствий, 13–35% умирают и 7–27% выживают, но с тяжелыми мозговыми нарушениями. Исход «почти утопления» на редкость бимодальный: большинство жертв имеют либо хороший исход (полное выздоровление или небольшие неврологические нарушения), либо плохой исход (растительное существование или смерть), и только очень редко бывают промежуточные неврологические состояния.

Аккуратный неврологический прогноз очень важен для ребенка, семьи, врачей и общества. Пострадавшим, у которых, скорее всего, будет хороший неврологический исход, должно быть оказано наиболее интенсивное лечение, чтобы предотвратить сопутствующие нарушения. И наоборот, детей с разрушительным повреждением ЦНС можно избавить от тщетных усилий медицины, которые все равно не улучшат их состояния. Раннее и точное прогнозирование важно для принятия решений, советов семье, уменьшения ненужных усилий, обсуждения с семьей вопроса о прекращении реанимации и снижения затрат дорогих ресурсов на ребенка, который безнадежен.

Для предсказания исхода «почти утопления» используют балльные и классификационные системы с учетом индивидуальных факторов. Хотя имеется хорошая корреляция между прогнозированием с использованием многих таких систем и реальным исходом, тем не менее ни одна из них не позволяет абсолютно точно дифференцировать плохой и хо-

роший исход. По данным многих исследований, с исходом коррелируют ряд факторов, включая: 1) анамнестические данные, такие как длительность пребывания под водой, меры, предпринятые на месте происшествия, температура тела; 2) медицинские данные, такие как необходимость СЛР в ОНП, апноэ и отсутствие пульса, длительность реанимации, оценка по ШГКГ и динамика клинического состояния, реактивность зрачков и рефлексы головного мозга; 3) лабораторные данные, такие как величина рН и уровень глюкозы в крови.

Догоспитальные прогностические факторы у тонувших в неледяной воде были всесторонне оценены в Королевском округе в Вашингтоне (1974–1989 гг.). Полное выздоровление или с небольшими неврологическими нарушениями наблюдалось у 91% детей после пребывания под водой меньше 5 мин и у 87% детей, реанимация которых продолжалась меньше 10 мин. Дети, у которых на месте происшествия были нормальный синусовый ритм, сохранялась реакция зрачков на свет или неврологическая реактивность, практически всегда имели хороший исход (>99%). В случаях, требующих усиленной СЛР, смерть или выживание с тяжелыми неврологическими нарушениями наблюдались у 93% пациентов, пребывавших под водой больше 10 мин, и у 100% пострадавших, реанимация которых длилась больше 25 мин. В данном исследовании все жертвы, находившиеся под водой больше 25 мин, умирали. Однако имеется несколько сообщений о единичных случаях полного выздоровления после более длительного погружения в неледяную воду или после более продолжительной реанимации. Это лишний раз подчеркивает трудность прогнозирования на основании догоспитальных данных и данных пребывания в ОНП.

По данным других исследований, выживает только $\frac{1}{3}$ детей, которым после погружения в неледяную воду требуется усиленная СЛР на месте происшествия, но при этом $\frac{2}{3}$ выживших считаются здоровыми. В другом исследовании, включавшем 89 пациентов, прошедших реанимацию в ОНП, выжил 41 (46%) ребенок, из которых 8 полностью выздоровели, а 33 остались приговоренными к постоянному растительному существованию. По разным сообщениям, среди жертв, которым необходима СЛР в ОНП, функциональное выздоровление наступает только в 0–24% случаев (в среднем 17%). Продолжительная СЛР тонувших в неледяной воде практически всегда является

прогностическим показателем летального исхода или растительного существования. Поэтому, вероятно, следует прекращать реанимацию жертв погружения в неледяную воду, если они остаются нереактивными после 25–30 мин усиленной СЛР. Однако в каждом конкретном случае обстоятельства погружения могут оставаться неизвестными, особенно в первые 25 мин реанимации, поэтому решение о ее прекращении должно приниматься на индивидуальной основе, но при этом надо понимать, что продление реанимации обычно не приводит к выживанию с хорошим исходом.

Для предсказания выздоровления в определенной степени используется Шкала глубины комы Глазго (см. п. 122.7). Дети, которые при поступлении в больницу имеют общий балл 6 или выше, как правило, выздоравливают, но при балле 5 или ниже очень высока вероятность неблагоприятного неврологического исхода. В то же время известны отдельные случаи полного выздоровления детей с баллом 3 или 4 по ШГКГ. Тенденция к повышению баллов по ШГКГ в течение первых часов пребывания в ОНП служит показателем улучшенного прогноза. Однако в целом эта шкала не в состоянии адекватно различить детей, которые полностью выздоравливают или будут иметь тяжелые неврологические нарушения.

В настоящее время наилучшими предсказателями будущего состояния ЦНС являются данные неврологического исследования и динамика их изменений в течение первых 24–72 ч. Дети, которые приходят в сознание в течение 72 ч даже после длительной реанимации, вряд ли будут иметь тяжелые неврологические последствия. В небольшой серии исследований жертв погружения в неледяную воду в состоянии комы у всех выживших в удовлетворительном состоянии в течение первых 24 ч появлялись спонтанные целенаправленные движения и мозг функционировал нормально. Хорошего исхода не было ни у одного ребенка, у которого через 24 ч была нарушена мозговая деятельность и отсутствовали целенаправленные движения. В другой небольшой серии исследования детей, остававшихся после погружения в бессознательном состоянии более 24 ч и проживших после этого по крайней мере 1 год, 73% детей вели растительный образ жизни, а остальные имели тяжелые неврологические расстройства. У этих детей продолжали развиваться осложнения, была высокая летальность: 45% умерло в течение последующего года.

Прогностическое значение восстановления неврологических функций в течение первых 72 ч госпитализации было изучено в ретроспективном исследовании 274 тонувших (1985–1994 гг.). У 100 пациентов первоначальный балл по ШГКГ был 3; эти дети при поступлении в ОНП находились в глубокой коме и только 14% из них полностью выздоровели. Из 185 выздоровевших детей у 95% целенаправленные реакции проявлялись в течение первых 48 ч. Из 168 пациентов, у которых первая целенаправленная реакция была зарегистрирована в течение 6 ч, выжили здоровыми все. Только у 5,6% детей с целенаправленными движениями, появившимися в течение первых 48 ч, был плохой исход — умерли или остались в растительном состоянии. Примечательно, что у одного ребенка с хорошим исходом и у одного с промежуточным целенаправленные движения появились только через 1 и 3 мес. соответственно.

Из-за неточного прогнозирования на основании догоспитальных и госпитальных показателей нужно первоначально проводить усиленную реанимацию. В последующие 48–72 ч следует проводить серийные оценки неврологического статуса, имея в виду прекращение реанимации при отсутствии заметных признаков улучшения.

Несмотря на попытки улучшить прогнозирование с помощью лабораторных и технологических методов, неврологическое обследование остается самым ценным. Ограниченное применение нашли КТ, МРТ, ЭЭГ, вызванные слуховые потенциалы ствола мозга, ССВП, ЗВП, определение креатинкиназы и лактата в СМЖ, кровотока и метаболической активности в мозге, ПЭТ и МР-спектроскопия.

Профилактика

Лучший способ «лечения» утопления и его последствий — это предотвращение утоплений. Должны быть соответствующие законодательства и обучение родителей, детей и врачей. К сожалению, слишком мало врачей принимают в этом участие. При опросе педиатров в ААП 85% респондентов ответили, что врачи должны участвовать в общественных и законодательных мероприятиях по предупреждению детского утопления, но на деле только 4,1% врачей привлечены к этой деятельности. Несмотря на то что утопление относится к лидирующим причинам детской смертности, только

50,9% педиатров давали какие-либо предупреждающие инструкции родителям и только 33,8% проводили инструктаж с подростками. В Лос-Анджелесе только около 30% врачей сказали, что они консультировали семьи по поводу предупреждения утоплений. Часть проблемы заключается в том, что только 17,9% педиатров во время их обучения получили формальное образование по профилактике утоплений.

Усилия по предотвращению утоплений должны быть сконцентрированы на домашних бассейнах, потому что именно в них чаще всего тонут дети. В одном из исследований бассейнов, в которых тонули дети, выяснилось, что 75% бассейнов были плохо ограждены. Только 18% несчастных случаев произошло в присутствии свидетелей, хотя 84% утонувших детей в принципе были под присмотром взрослых. Меньше чем в 50% семей имеется хотя бы один человек, знакомый с основами СРЛ, и 42% детей умерло, поскольку до приезда врачей никто не смог оказать им помощь.

Многое необходимо сделать, чтобы свести к минимуму риск гибели детей в воде. Обучение (включая основы СРЛ) в дополнение к соответствующему ограждению бассейнов может снизить число утонувших маленьких детей на 80%. Ограда должна полностью отделять бассейн от дома и двора (изолирующая ограда). Изолирующая ограда гораздо лучше ограждения по периметру (трехсторонняя ограда, которая огораживает вместе дом и бассейн), поскольку ограда по периметру позволяет попасть в бассейн из дома. Исследования показали, что изолирующая ограда резко снижает риск утонуть. Отношение риска утопления или «почти утопления» в огороженном бассейне к риску утонуть в неогороженном бассейне составляет 0,27 (0,16–0,47). Необходимы соответствующие калитки, которые должны сами закрываться, замок должен сам запирается, при этом он должен находиться внутри и в верхней части калитки.

Не все ограды одинаково эффективны. Обычно используемую ограду высотой 4 фута (~1,2 м) и с крупными ячейками в 2,5 дюйма (~6,35 см) 2-летний ребенок может преодолеть на 75% за 25,67 с, а 4-летний ребенок залезает на нее в среднем за 11,5 с. Очевидно, что никакие обычно используемые барьеры не являются универсальной преградой для маленьких детей. Однако в одном исследовании был найден единственный барьер, который не могли преодолеть дети 4 лет и младше. Это была

орнаментальная железная ограда высотой 5 футов (1,5 м), которая состояла из вертикальных железных прутьев, отстоящих друг от друга на 3,25 дюйма (8,25 см), и горизонтальных прутьев, отстоящих друг от друга на 45 дюймов (~114 см); никаких декоративных вырезов на ограде не было. Тем не менее умные дети способны взобраться на любую ограду с помощью стульев или ящиков, что еще раз подчеркивает необходимость многоуровневой превентивной стратегии.

Родители должны неотрывно наблюдать за детьми во время плавания. После окончания плавания все игрушки из бассейна надо убрать. Бассейн следует закрывать покрытием, одобренным Американским обществом по тестированию материалов. Но поскольку эти покрытия часто громоздки, ими редко закрывают бассейн сразу после окончания плавания, и поэтому они вряд ли являются эффективной преградой для детей. Легкие покрытия нежелательны, так как они не препятствуют детям залезть в бассейн, но могут скрыть ребенка от взрослых. Эффективность дверной сигнализации и автоматически закрывающихся и запирающихся дверей не апробирована. Сигнализация, установленная только в бассейне, пока не рекомендуется: все проверки такой сигнализации показали, что она часто подает ложные сигналы и не срабатывает, когда нужно.

В Соединенных Штатах популярны программы обучения плаванию грудных и начинающих ходить детей. До 4 лет дети физически не готовы к урокам плавания (рекомендации ААП). Водные программы для грудных и начинающих ходить детей не снизили риск утонуть, и родители не должны считать, что их дети находятся в безопасности на воде и не могут утонуть после обучения по этим программам. Детей школьного возраста надо учить плавать, но родители все равно не должны оставлять их на воде без присмотра.

Родители должны знать, что любое место, где есть вода, каким бы безопасным оно ни казалось, представляет угрозу для детей, особенно 4-летних и более младших. Детские врачи должны разъяснять родителям, что обычные предметы домашнего обихода, такие как ванна, ведро с водой, туалет и стиральная машина представляют риск для детей. Родители должны оставаться с детьми в течение всего времени купания в ванне. Наполненные водой ведра не должны оставаться без внимания. Двери туалетной и ванной комнат должны быть

всегда заперты. Детям, страдающим эпилепсией, можно разрешать наслаждаться плаванием только под неотступным наблюдением взрослых; таким детям лучше принимать душ в стеклянной кабине, а не купаться в ванне.

Национальный комитет по вопросам безопасности транспорта в своем обзоре указал, что только 15% утонувших во время плавания на лодке или другом водном транспорте имели спасательные жилеты. Исследование, проведенное на северо-востоке Соединенных Штатов, показало, что только 25% плавающих на лодке надевают спасательные жилеты. Чаще всего спасательные жилеты нужны детям до 5 лет (91%), и реже всего их использует молодежь старше 14 лет (13%). В целом, когда в лодке ни на одном взрослом не было жилета, жилеты были надеты на детей в 65% случаев, а когда хотя бы один взрослый имел жилет, спасательные жилеты были на детях в 95% случаев. Интенсивное общественное обучение пользованию водным транспортом существенно увеличило применение спасательных жилетов. В школах, общественных организациях и врачебных кабинетах следует обучать детей, подростков и родителей безопасному поведению на воде, пропагандировать использование спасательных жилетов и разъяснять, что дети никогда не должны плавать одни. Подростков следует обучать приемам СЛР и объяснять им, что алкоголь и наркотики значительно повышают количество несчастных случаев на воде.

Литература

- American Heart Association. International Guidelines 2000 for CPR and ECC. Part 8, Section 3: Advanced challenges in resuscitation, submersion or neardrowning. *Circulation* 2000; 102(Suppl.): 1237.
- Biggart M. J., Bohn D. J. Effect of hypothermia and cardiac arrest on outcome of neardrowning accidents in children. *J Pediatr* 1990; 117: 179–83.
- BWatton S. L., Jardine D. S., Morray J. P. Serial neurologic examination after neardrowning and outcome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 16.
- Brenner R. A., Trumble A. C., Smith G. S. et al. Where children drown, United States, 1995. *Pediatrics* 2001; 108: 85–9.
- Christensen D. W., Jansen P., Perkin R. M. Outcome and acute care warm water near-drowning in children. *Pediatrics* 1997; 99: 715–21.
- Clifton G. L., Miller E. R., Choi S. C. et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556–62.

- Griest K. J., Zumwalt R. E. Child abuse by drowning. *Pediatrics* 1989; 83: 41–6.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
- Kyriacou D., Arcinue E., Peek C. et al. Effect of immediate resuscitation on children with submersion injury. *Pediatrics* 1994; 94: 137–42.
- Modell J. H. Drowning. *N Engl J Med* 1993; 328: 253–6.
- Quan L., Kinder D. Pediatric submersions: Pre-hospital predictors of outcome. *Pediatrics* 1992; 90: 909–13.
- Rabinovich B. A., Lerner N. D., Huey R. W. Young children's ability to climb fences. *Hum Factors* 1994; 36: 733–44.
- Thompson D. C., Rivara F. P. Pool fencing for preventing drowning in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2000.
- Zuckerman G. B., Gregory P. M., Santos-Damiani S. M. Predictors of death and neurologic impairment in pediatric submersion injuries. *Arch Ped Adolesc Med* 1998; 152: 134–40.

Глава 127

Ожоги

Алиа Й. Антун (Alia Y. Antoon),
Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)

Ожоги относятся к главным причинам непреднамеренной гибели детей и занимают 2-е место после аварий моторизованного транспорта. Количество ожоговых травм, требующих лечения, за последние 10 лет снизилось. Это связано с повышенным вниманием к методам лечения ожогов и мерам по предупреждению пожаров и ожогов, с доступностью региональных медицинских центров, широким применением дымовых детекторов, регуляцией потребительских товаров и обеспечением противопожарной безопасности жилых и общественных зданий, а также с социальными изменениями, такими как снижение курения и потребления алкоголя.

Эпидемиология

Ежегодно в США около 1,2 млн человек обращаются за медицинской помощью в связи с ожогом, из них 51 000 человек нуждаются в госпитализации. 30–40% пациентов составляют дети до 15 лет (средний возраст 32 мес.). Пожары являются основной причиной смертности детей и ответственны за

34% смертельных травм детей моложе 16 лет. 85% ожогов происходит в результате ошпаривания, особенно часто ошпариваются дети до 4 лет. Благодаря законодательству, требующему установки новых нагревателей, температура воды в которых не превышает 120 °F, случаи ошпаривания горячей водой снизились, но они все равно занимают лидирующее место среди причин госпитализации по поводу ожогов. Ожоги пламенем составляют 13%, а остальные приходятся на долю электрических и химических ожогов. Воспламенение одежды снизилось со времени издания федерального акта о воспламеняющихся материалах, который требует, чтобы ночная одежда изготавливалась из негорючих тканей; однако Комиссия по безопасности потребительских товаров выступает за снижение требований к существующему стандарту воспламеняемости детского ночного белья. Примерно 18% ожогов является результатом грубого обращения с детьми, поэтому важно обращать внимание на вид и место ожога и их соответствие с анамнезом (см. гл. 22). Ожоги, полученные от трения, также представляют серьезную проблему. Основной причиной смерти и болезни после домашних пожаров являются не сами ожоги, а гипоксия.

Анамнез обычно выявляет типичную картину: ошпаривание лица, шеи и рук, если жидкость проливается со стола или плиты; ожог ноги при воспламенении штанов; ожоги пятнами при разбрызгивании горячей пищи и ожоги ладоней при дотрагивании до горячей плиты. Однако «перчаточные или чулочные» ожоги на руках и ногах, одиночные глубокие ожоги на туловище, ягодицах или спине и небольшие глубокие ожоги (ожоги от сигареты) у маленьких детей должны вызывать подозрение на жестокое обращение с ними взрослых.

Лечение ожогов включает ряд мероприятий: предупреждение, неотложную помощь и реанимацию, обработку раны, облегчение боли, хирургическое восстановление, реабилитацию и психологическую помощь. Дети с массивным ожогом требуют не только реанимации, но и ранней и соответствующей психологической и социальной поддержки. Хирургическую обработку раны, закрытие раны и реабилитационные меры следует проводить одновременно, чтобы ускорить восстановление ребенка. Для обеспечения максимальной выживаемости необходимы агрессивное хирургическое удаление омертвевшей ткани, контроль инфекции, разумное применение антибиотиков, а также раннее введе-

ние питательных веществ, осторожная интубация и ИВЛ. Дети со следами ожога внешне отличаются от своих ровесников, и им нужно помочь вернуться к школьной, социальной и спортивной жизни.

Профилактика

Цель профилактики — постоянное снижение количества ожоговых травм (бокс 127.1). Эффективная первая помощь и классификация ожога могут уменьшить как площадь, так и тяжесть повреждения. Благодаря таким мерам, как невоспламеняющаяся одежда, детекторы дыма, контроль температуры горячей воды (установка термостатов) в доме и запрещение курения, удалось частично снизить число ожоговых травм. Создание специальных отделений для детей с сильными ожогами повысило эффективность терапии и выживаемость детей. Сейчас удается вернуть к жизни по меньшей мере 80% пациентов, у которых обожжено 90% поверхности тела; в целом выживаемость детей с ожогом любого размера составляет 99%. Смерть, в основном, является следствием гипоксии, наступившей во время пожара.

◆ Бокс 127.1. Профилактика ожогов

Предотвращение пожара

Детекторы дыма

Контроль температуры горячей воды, термостаты в общественных зданиях (максимальная температура 50 °C)

Обучение пользованию спичками и зажигалками для предупреждения ожога

Запрещение курения

Невоспламеняемая одежда

Предупреждение травмы

Если одежда охвачена огнем, кататься по земле, не бежать; завернуть в одеяло

Обучать поведению при возникновении пожара

Если на улице, проползть под дымом

Использовать образовательные материалы¹

¹ Брошюры и видео, издаваемые Национальной ассоциацией по предотвращению пожаров.

Детские врачи могут играть основную роль в предупреждении большинства обычных ожогов, обучая родителей и ухаживающих за детьми лиц мерам профилактики, соответствующим разной стадии развития ребенка. Простыми, эффективными и недорогими мерами профилактики являются

соответствующая одежда, детекторы дыма и план срочной эвакуации из дома. Следует серьезно подходить к пренебрежению ребенком или жестокое обращение с ним, если расположение ожога на теле не соответствует рассказанной истории.

Неотложная помощь, реанимация и оценка

Показания для приема в больницу (см. ниже). Детям следует оказывать неотложную помощь и госпитализировать их при ожогах, занимающих более 10–15% общей поверхности тела (ОПТ), при ожогах, связанных с вдыханием дыма или воздействием тока высокого напряжения, а также если происхождение ожогов вызывает подозрение на жестокое или пренебрежительное обращение с детьми. Детей госпитализируют также в случаях небольшого ожога (I и II степени) рук, ног, лица, промежности и суставной поверхности, когда дома им не могут обеспечить необходимого ухода. Детей, находившихся в закрытом, охваченном огнем помещении и имеющих ожоги лица и шеи, следует наблюдать не менее суток, имея в виду гипоксическое воздействие угарного газа на ЦНС или повреждение легких вследствие вдыхания дыма.

Показания для госпитализации при ожогах:

- Ожог более 15% поверхности тела.
- Ожог током высокого напряжения.
- Вдыхание дыма независимо от площади обожженной поверхности.
- Несоответствующие домашние условия.
- Подозрение на грубое или пренебрежительное отношение к ребенку.
- Ожоги рук, лица, гениталий.

Оказание первой помощи. Меры первой помощи включают следующее.

1. Погасить пламя, катая ребенка по земле, завернув его в одеяло, пальто или ковер.

2. Убедившись, что дыхательные пути открыты, удалить дымящуюся или пропитанную горячей жидкостью одежду. Украшения, особенно кольца и браслеты, снять или разрезать, чтобы предотвратить сужение сосудов и повреждение их при развитии отека в первые 24–72 ч после ожога.

3. В случае химического ожога удалить с кожи остатки порошкообразного или твердого химического вещества, после чего обильно оросить или промыть водой пораженную поверхность. Обратиться в Токсикологический контроль за нейтра-

лизующим агентом на случай химического отравления.

4. Закрыть обожженное место чистым сухим бинтом, а на мелкий ожог наложить холодный (не ледяной) влажный компресс. При ожоге большой поверхности (>15–20% ОПТ) температура тела понижается и холодный компресс противопоказан.

5. Если ожог вызван горячей смолой, надо удалить смолу с помощью вазелинового масла.

Неотложная помощь состоит из следующих этапов:

- Первая помощь.
- Инфузионная терапия.
- Обеспечение энергетических потребностей.
- Контроль боли.
- Предупреждение инфекции — быстрое иссечение и пересадка.
- Контроль бактериальной флоры раны.
- Биологические и синтетические повязки для закрытия раны.

Меры неотложной помощи:

1. Быстро оценить состояние сердечно-сосудистой и легочной систем и регистрация ранее существовавших физиологических нарушений (например, астма, врожденная болезнь сердца, болезнь печени или почек).

2. Обеспечить проходимость дыхательных путей и подать увлажненный кислород с помощью дыхательного мешка или эндотрахеальной интубации. Интубация может понадобиться детям с ожогом лица или получившим ожог в закрытом пространстве, до того как станет явным отек лица или гортани. Если подозревается гипоксия или отравление угарным газом, следует подавать 100% кислород (см. п. 122.1 и 122.3).

3. Детям с ожогом больше 15% ОПТ необходимо внутривенное введение жидкости для поддержания адекватной перфузии. Во всех случаях вдыхания угарного газа независимо от размера ожога следует сделать венепункцию для контроля потребления жидкости. При ожогах током высокого напряжения и других электрических ожогах венепункция необходима для обеспечения щелочного диуреза, чтобы в случае повреждения мышц избежать миоглобинурии. Полезно, пока не будет рассчитано необходимое количество замещающей жидкости, вводить раствор Рингера с лактатом со скоростью 10–20 мл/кг/ч (если нет этого раствора, можно вводить физиологический раствор). Следует получить консультацию в специализирован-

ном ожоговом отделении, чтобы скоординировать инфузионную терапию, уточнить тип жидкости и наилучшую формулу для расчета и выяснить вопрос об использовании коллоидных агентов, особенно если планируется перевод больного в ожоговый центр.

4. Оценить сопутствующие травмы, которые часто бывают у пациентов с ожогами током высокого напряжения, особенно если имело место падение с высоты. Могут быть травмы позвоночника, костей, грудной клетки или внутрибрюшных органов (см. п. 122.8). Следует принимать меры предосторожности в отношении шейного отдела позвоночника, пока не исключено его повреждение. При ожогах током высокого напряжения имеется очень большой риск нарушения сердечной деятельности, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. СЛР следует начинать прямо на месте происшествия, а по прибытии в ОНП установить сердечный монитор (см. п. 122.1).

5. Детям с ожогом свыше 15% ОПТ не следует вначале давать пить, так как у них может развиваться непроходимость кишечника. Во избежание аспирации им нужно в ОНП вставить назогастральную трубку.

6. Всем детям, которым требуется инфузионная терапия, следует ввести катетер-баллон Фолея для контроля выделения мочи.

7. Все раны следует накрыть стерильными повязками, пока не будет принято решение, лечить ли больного амбулаторно или доставить в соответствующее медицинское учреждение.

Классификация ожогов. Для классификации и лечения ожогов необходима оценка их площади

и глубины (табл. 127.1). *Ожоги I степени* захватывают только эпидермис и характеризуются набуханием, эритемой и болью (подобно небольшому солнечному ожогу). Повреждение ткани обычно минимально и волдырей не бывает. Боль проходит через 48–72 ч; у небольшого процента больных эпителий слущивается, не оставляя шрамов.

Ожог II степени — повреждение всего эпидермиса и разной части дермы с образованием везикул и волдырей. *Поверхностный ожог II степени* очень болезненный, поскольку обнажается большое количество нервных окончаний. Поверхностный ожог заживает через 7–14 дней, если не присоединяется инфекция. Ожог II степени от средних до глубоких слоев кожи также проходит спонтанно, если рана чистая и нет инфекции. Он менее болезненный, чем поверхностный ожог, потому что большинство нервных окончаний погибает. Потеря жидкости и изменения при глубоком ожоге II степени в основном такие же, как при ожоге III степени.

При *глубоком ожоге, или ожоге III степени*, происходит деструкция всего эпидермиса и дермы, не остается клеток эпидермиса для восстановления их популяции в обожженной области. Рана не покрывается эпителием, ее можно вылечить, только стягивая края или пересаживая кожу. Отсутствие болезненных ощущений и наполнения капилляров указывает на гибель нервных и капиллярных структур.

Определение площади обожженной поверхности. Для определения площади обожженной поверхности используют специальные ожоговые диаграммы, составленные для разных детских воз-

Таблица 127.1

Классификация ожогов

	I степень	II степень (частичная глубина)	III степень (на всю глубину)
Внешний вид поверхности	Сухая, без волдырей. Отек минимальный или отсутствует. Эритематозная	Водяные пузыри, волдыри. Подлежащая ткань в розовых и белых пятнах с хорошим наполнением капилляров	Сухая, в струпьях кожи, смешанной окраски — белая, восковая, хаки, коричнево-красная, черная
Боль	Очень сильная	Очень сильная	Чувствительность потеряна
Гистологическая глубина	Только эпидермальный слой	Эпидермис, папиллярный и ретикулярный слои дермы. Иногда верхняя часть подкожного слоя	Глубокий ожог с возможным повреждением подкожной жировой клетчатки, фасции, мышцы и кости
Время излечения	2–5 дней, без следа	Поверхностный ожог: 5–21 день без пересадки кожи. Частично глубокий: 21–35 дней в отсутствие инфекции. В случае инфекции проникает на всю глубину	При ожоге большой площади нужна пересадка кожи. Ожог небольшой площади может зажить, начиная с углов, в течение недель

растных групп. Объем жидкости, необходимой для инфузионной терапии, рассчитывается на основании установленных площади и глубины ожога. Летальность и заболеваемость также зависят от площади и глубины ожога. Поскольку на протяжении детства скорость роста головы и конечностей меняется, нужно использовать диаграммы площади поверхности, такие как модифицированная диаграмма Лунда (Lund) и Брауэра (Brower) или диаграмму, используемую в клинике Shriners в Бостоне (рис. 127.1). Правило «девяткок», используемое для взрослых, может быть применено только

к детям старше 14 лет или как очень грубый способ определения начальной терапии до транспортировки пострадавшего ребенка в ожоговый центр. При небольших ожогах (<10% ОПТ) можно применить правило «ладони», особенно в условиях вне больницы. Площадь ладони у ребенка равна 1% ОПТ.

Лечение

Амбулаторное лечение небольших ожогов. Ожоги I и II степени меньше 10% ОПТ можно лечить амбулаторно, за исключением случаев, когда в се-

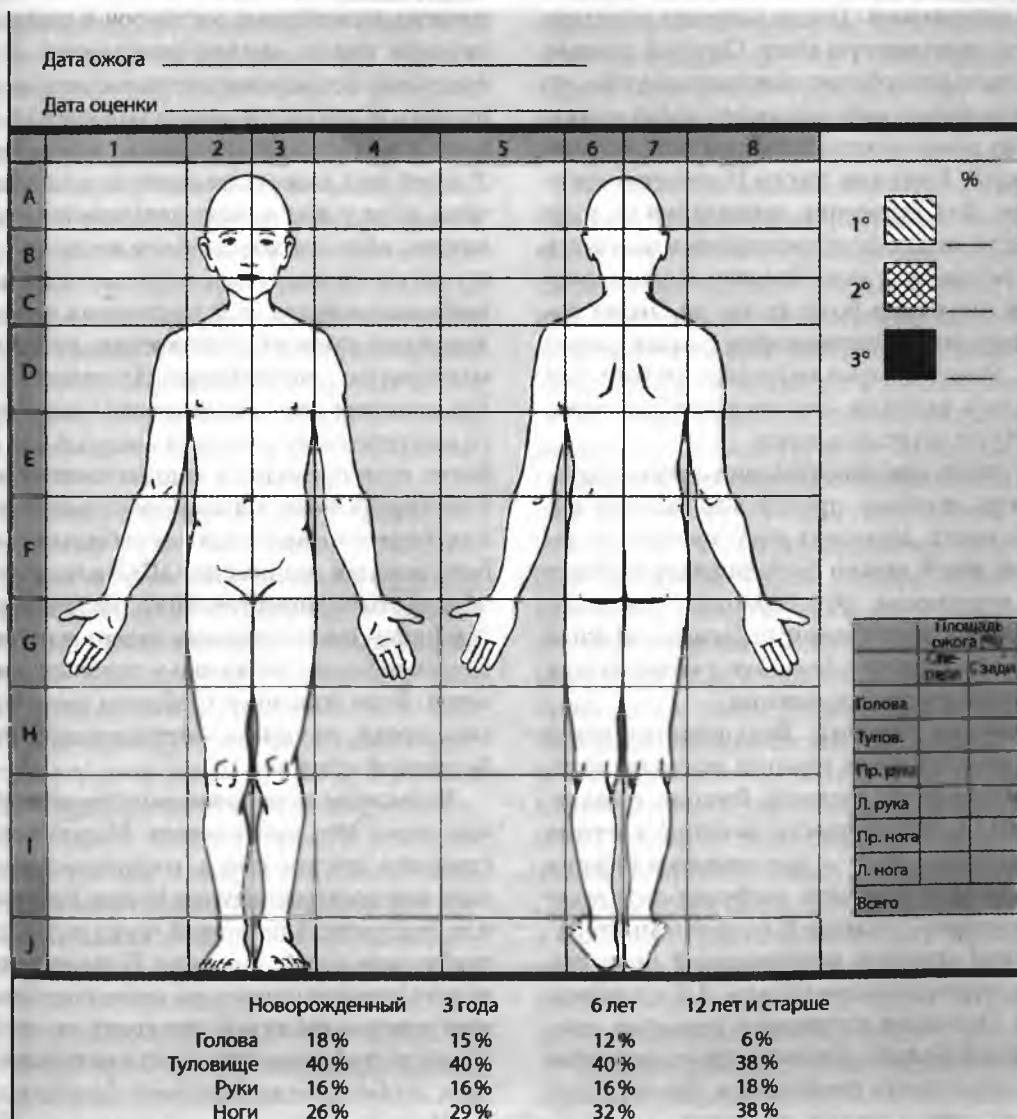


Рис. 127.1. Диаграмма определения относительного процента обожженной поверхности тела в зависимости от возраста (Shriners Hospital for Crippled Children, Burn Institute, Boston Unit)

мье не могут обеспечить ребенку необходимый уход или если с ним грубо обращаются, пренебрегают им. Этим больным не требуются иммунизация против столбняка или профилактическое лечение пенициллином. Детям, которым не проведена иммунизация, нужно сделать полагающиеся прививки. Волдыри трогать не надо, только наложить повязку с бацитрациновым кремом или кремом, содержащим сульфадиазин серебра (сильваден). Повязку меняют ежедневно, при этом рану промывают теплой водой для удаления крема, оставшегося от предыдущей повязки. Маленькие ранки, особенно на лице, можно обработать бацитрациновой мазью и оставить открытыми. После разрыва волдыря надо удалить омертвевшую кожу. Ожог на ладонях с большим волдырем обычно заживает под ним, но требует тщательного амбулаторного наблюдения. Большинство поверхностных ожогов заживает через 10–20 дней. Глубокие ожоги II степени заживают дольше. Для ускорения заживления на рану можно нанести порошок полиспорина и наложить сверху коллагеназную мазь; повязку меняют ежедневно. Для снижения боли за час до смены повязки ребенку дают ацетаминофен (парацетамол) с кодеином. Раны, которые оказались глубже, чем представлялось вначале, или не зажившие через 21 день, требуют пересадки кожи.

Глубину ожога при ошпаривании сначала трудно определить, поэтому, прежде чем закрыть поврежденное место, проводят консервативное лечение, чтобы затем можно было оценить глубину и площадь поражения. Это позволяет избежать риска анестезии и ненужной пересадки кожи и уменьшает след от ожога у больных, у которых есть признаки спонтанного заживления.

Инфузионная терапия. Большинству детей для начала инфузионной терапии подходит формула Паркланда (4 мл раствора Рингера с лактатом/кг/% ОПТ). 50 % жидкости вводится в первые 8 ч после травмы, а 50 % — постепенно в течение последующих 16 ч. Скорость инфузии определяют в соответствии с реакцией больного на терапию. Варьируя скорость внутривенной инфузии, добиваются нормализации пульса, АД и диуреза (1 мл/кг/ч). Основные жизненные признаки, кислотно-основной баланс и психическое состояние отражают адекватность реанимации. Из-за интерстициального отека и захвата жидкости мышечными клетками ребенок может прибавить 20 % массы тела по сравнению с ней до ожога. При ожоге

30 % ОПТ жидкость в течение первых критических 24 ч вводят в центральную вену. Если обожжено больше 60 % ОПТ, может потребоваться введение многоканального катетера в центральную вену; таких больных лучше лечить в специализированном ожоговом отделении.

В течение вторых 24 ч после ожога начинаются реабсорбция жидкости из отечных тканей и диурез. В это время инфузируют 50 % введенного накануне объема жидкости в виде раствора Рингера с лактатом, содержащего 5 % глюкозы. Детям до 5 лет добавление 5 % глюкозы может понадобиться и в первые 24 ч терапии. Относительно использования коллоидных растворов в раннем периоде лечения ожога мнения расходятся. Некоторые предпочитают одновременно вводить коллоидный раствор, если ожог занимает больше 85 % ОПТ. Его вводят в течение 8–24 ч после получения ожога. У детей до 1 года толерантность к натрию ограничена; если у них в моче повышается содержание натрия, надо сократить объем вводимой жидкости и уменьшить в ней концентрацию натрия. Качество инфузионной терапии постоянно оценивают по жизненно важным показателям, газам крови, гематокриту и уровню белка. Некоторым пациентам для мониторинга и замещающих процедур требуется катетеризация артерии и центральной вены, особенно если проводятся множественные иссечения и пересадка кожи. Пациентам с гемодинамической или сердечно-легочной нестабильностью может быть показан мониторинг ЦВД для оценки кровообращения и мочеотделения. Безопасным способом инфузионной терапии является катетеризация бедренной вены, особенно у грудных и маленьких детей. Если больному требуется часто определять газы крови, то удобна катетеризация лучевой или бедренной артерии.

Кормление естественным путем можно начинать уже через 48 ч после ожога. Молочные, и искусственные детские смеси, гомогенизированное молоко или соевые продукты можно вводить струйно или постоянной инфузией через назогастральную трубку или в тонкую кишку. Если пациент пьет, то можно пропорционально уменьшить количество внутривенно вводимой жидкости, но чтобы общий объем потребляемой жидкости оставался постоянным, особенно если нарушена функция легких.

Можно в инфузионную жидкость добавить 5 % альбумина для поддержания его концентрации в крови на уровне 2 г/100 мл. Внутривенно жид-

кость вводят со следующей скоростью: при ожоге 30–50% ОПТ — 0,3 мл 5% альбумина/кг/% ОПТ в течение 24 ч; при ожоге 50–70% ОПТ — 0,4 мл 5% альбумина/кг/% ОПТ также в течение 24 ч, а при ожоге 70–100% ОПТ скорость составляет 0,5 мл 5% альбумина/кг/% ОПТ. При гематокрите ниже 24% (гемоглобин \leq 8 г/100 мл) рекомендуются вводить эритроцитную массу. По некоторым рекомендациям, пациентам с системной инфекцией, гемоглобинопатией, сердечно-легочной болезнью или с предполагаемой (или происходящей) потерей крови при повторном иссечении или пересадке кожи в случае глубокого ожога не надо вводить эритроцитную массу при гематокрите ниже 30% или содержании гемоглобина менее 10 г/100 мл. Детям с кровотечением, назначенными инвазивными процедурами или предстоящей пересадкой кожи, которая может привести к потере крови до $1/2$ ее объема, показано введение свежзамороженной плазмы, если по клиническим и лабораторным данным у них имеется дефицит факторов свертываемости крови, уровень протромбина в 1,5 раз выше нормы или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в 1,2 раза превышает норму. Свежзамороженную плазму можно также вводить в течение 72 ч детям до 2 лет при ожоге 20% ОПТ и одновременном отравлении вдыхаемым дымом.

Заместительная терапия натрием может потребоваться детям с ожогом больше 20% ОПТ, если им в качестве антибактериального средства накладывают повязки с 0,5% раствором нитрата серебра, который может привести к потере натрия до 350 ммоль/м² площади ожога. Заместительная терапия хлоридом натрия внутрь в дозе 4 г/м² площади ожога в течение 24 ч обычно хорошо переносится, если эту дозу разделить на 4–6 равных частей во избежание осмотического диуреза. Целью заместительной терапии натрием является поддержка его уровня в сыворотке крови выше 130 ммоль/л, а в моче — выше 30 ммоль/л. Внутривенная заместительная терапия калием проводится для поддержания его уровня в сыворотке крови выше 3 ммоль/л. Потеря калия может значительно возрасти при обработке раны 0,5% раствором нитрата серебра или при лечении аминогликозидами, диуретиками или амфотерицином.

Предупреждение инфекции и хирургическое лечение ожоговых ран. Существует разное мнение относительно профилактического применения

пенициллина при госпитализации всех больных с ожогом службой скорой помощи, так же как периодической катетеризации центральной вены для предотвращения инфекции. В некоторых отделениях всем поступившим больным с ожогом проводят 5-дневный курс пенициллина внутрь или внутривенно в стандартной дозе в 4 приема. Альтернативно пациентам с аллергией на пенициллин можно давать эритромицин. В других отделениях прекратили профилактическое лечение пенициллином, при этом уровень инфекционных осложнений не увеличился. Аналогично имеются противоречивые данные о том, снижает или увеличивает связанную с катетером частоту сепсиса удаление катетера каждые 48–72 ч. Рекомендовано устанавливать катетер в центральную вену и удалять его каждые 7 дней, даже если нет местного воспаления и подозрения на связанный с катетером сепсис.

Летальность при ожогах обусловлена не токсическим эффектом термически поврежденной кожи, а метаболическими и бактериальными последствиями большой открытой раны, снижением иммунитета больного и плохим питанием. Именно из-за этих нарушений бактериальная инфекция ожоговой раны приводит к угрожающему жизни состоянию. Обработка раны и предупреждение ее заражения способствуют ее более быстрому излечению и улучшают эстетический и функциональный исход. Для предупреждения инфекции используют *местную обработку* ожоговой раны 0,5% раствором нитрата серебра, мазью сульфадиазина серебра, сульфамилоновой мазью или комбинацией порошка полиспорина и коллагеназной мази (табл. 127.2). Три последних агента способны проникать в ткань. Независимо от выбора антибактериального вещества необходимо, чтобы при ожоге III степени *вся обожженная ткань была полностью иссечена* до колонизации бактерий и как можно раньше следует провести пересадку кожи, чтобы воспрепятствовать сепсису глубокой раны. Детей с ожогом более 30% ОПТ следует поместить в *изолятор*, чтобы предотвратить перекрестное загрязнение и обеспечить контроль температуры и влажности окружающей среды, что необходимо для сведения к минимуму гиперметаболизма.

Глубокий ожог II степени быстрее заживает, если *иссечение и пересадку* провести как можно раньше. Для улучшения исхода детям при большой площади ожога III степени и глубокого ожога II степени надо последовательно проводить иссечение некро-

Таблица 127.2

Агенты для местного применения при ожогах

Агент	Эффективность	Способ применения
Сульфадиазин серебра	Широкий спектр действия	Закрытая повязка
Сильваденовая мазь	Хорошее проникновение	Менять 2 раза в день ежедневно Остаток <i>необходимо</i> смывать при каждой перевязке
Мафенида ацетат	Широкий спектр действия, включая <i>Pseudomonas</i> Быстрое и глубокое проникновение в рану	Закрытая повязка Смена 2 раза в день ежедневно Остаток <i>необходимо</i> смывать при каждой перевязке
0,5% раствор нитрата серебра	Бактериостатический Широкий спектр действия, включая и противогрибковое Поверхностное проникновение	Закрытая объемная повязка смачивается каждые 2 ч и меняется 1 раз в день
Порошок полиспорина Сверху коллагенная мазь	Широкий спектр действия, энзиматическая санация раны	Закрытая повязка, меняется 1 раз в день

тизированной ткани и пересадку кожи. Быстрое иссечение и немедленное закрытие раны достигается с помощью аутотрансплантата, который для большей эффективности измельчают. Аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты, искусственную кожу Integra или другой синтетический материал (например, двухслойную мембрану, состоящую из пористой решетки, перекрестно связанной хондроитин-6-сульфатом, которая индуцирует васкуляризацию и сама биологически разрушается) также можно использовать для закрытия обширных ран, чтобы ограничить потери жидкости, электролитов и белков и уменьшить боль. Культура эпидермальных клеток (собственных кератиноцитов) является дорогой альтернативой и ее применение не всегда успешно. Опытные врачи могут провести поэтапное или полное иссечение во время инфузионной терапии. Ключ к успеху:

- 1) точное до и во время операции определение глубины ожога;
- 2) выбор области иссечения и времени его проведения;
- 3) контроль потери крови во время операции;
- 4) специальное оборудование;
- 5) выбор и применение антибиотиков во время и после операции;
- 6) выбор материала для закрытия раны.

Вышеописанный процесс может привести к быстрому закрытию раны без помощи гормона роста.

Питание. При ожоге энергетические потребности организма увеличиваются, и их удовлетворение занимает очень важное место в лечении. Ожог вызывает гиперметаболический ответ, что приводит к распаду белка и жира. Энергетические потребно-

сти детей с ожогом 40% ОПТ примерно в 1,5 раза превышают обычные энергетические затраты для данного возраста. Раннее иссечение и трансплантация могут снизить энергетический запрос. Боль, беспокойство и иммобилизация увеличивают физиологические потребности. Если влажность и температуру окружающей среды не контролировать, это приводит к увеличению затраты энергии из-за холодового стресса, что особенно относится к грудным и маленьким детям, у которых наибольшее отношение поверхности тела к его массе, в результате чего они теряют больше тепла, чем подростки и взрослые. Для снижения потребности в энергии нужно поддерживать температуру в помещении в пределах 28–33 °С, хорошо укутать ребенка во время транспортировки и не жалеть анальгетики и транквилизаторы. При ожогах большой площади могут понадобиться специальные помещения с контролируемой температурой и влажностью окружающей среды. Обязательные перерывы на сон составляют часть лечения.

Целью калорийного питания является поддержание массы тела и удовлетворение метаболических потребностей. Это снижает потери мышечной массы. Количество калорий должно в 1,5 раза превышать базальную скорость обмена веществ, необходимое количество составляет 3–4 г/кг/сут. У детей с ожогом более 40% ОПТ пропранолол в достаточных дозах снижает частоту пульса и энергетические затраты в покое и улучшает азотистый баланс в мышцах. Необходимы также поливитамины, особенно группы В, витамины С и А, цинк.

Питание следует начинать как можно быстрее как внутрь, так и внутривенно, чтобы обеспечить

необходимые калории и поддерживать ЖКТ в активном состоянии после окончания реанимации. Детей с ожогом более 40% ОПТ кормят через гибкую назогастральную или введенную в тонкую кишку трубку, чтобы обеспечить постоянную доставку калорий без риска аспирации. Чтобы снизить риск инфекционных осложнений, парентеральное питание прекращают, как только это становится возможным после введения достаточного количества калорий. Непрерывное желудочно-кишечное кормление очень важно, даже если его приходится прерывать из-за частых визитов в операционную комнату, пока идет приживление трансплантата.

Местная терапия. Это лечение широко применяется, оно эффективно против большинства ожоговых патогенов (см. табл. 127.2). При небольших ожогах II степени используют целый ряд агентов (0,5% нитрат серебра, сульфациетамида ацетат, мазь сульфадиазина серебра, комбинацию коллагеназной мази с полиспориновым порошком). В разных отделениях предпочитают те или иные препараты. Каждый агент для местного применения имеет свои преимущества, недостатки и спектр бактериостатического действия. Сульфациетамида ацетат — очень эффективное вещество широкого спектра действия, способное диффундировать сквозь струп, и поэтому является препаратом выбора при повреждении хрящевой поверхности, например, ушей. Однако сульфациетамид угнетает активность карбоангидразы, что при обработке большой поверхности может привести к нарушению кислотно-основного баланса; кроме того, побочным действием сульфосодержащих агентов может быть транзиторная лейкопения.

Ингаляционное повреждение. Это тяжелое повреждение у детей, особенно если раньше были проблемы с легкими (см. п. 122.3). Данные о летальности колеблются в зависимости от критериев диагноза; у взрослых она составляет 45–60%, а у детей точно не установлена. Необходима ранняя идентификация ингаляционных повреждений дыхательных путей. Они возможны вследствие 1) прямого воздействия тепла (наибольшую проблему представляет ожог паром), 2) острой асфиксии, 3) отравления угарным газом и 4) токсических испарений, включая цианиды, выделяющиеся при горении пластика. Окиси серы и азота и щелочи, выделяющиеся при горении синтетических материалов, образуют коррозионные вещества, разъедающие слизистую оболочку и способные вызвать от-

слоение ткани. Воздействие дыма может разрушить сурфактант и снизить его продукцию, что приводит к ателектазу. Ингаляционная и ожоговая травмы действуют синергично, и их комбинированный эффект повышает болезненность и летальность.

Легочные осложнения в результате ожога и ингаляции можно подразделить на три синдрома с четкими клиническими проявлениями и временно, и картиной:

1. *Ранние* признаки отравления угарным газом, обструкции дыхательных путей и отека легких.
2. ОРДС клинически проявляется позже, через 24–48 ч, а может развиваться еще позже.
3. *Поздние* осложнения (через дни или недели) — воспаление легких и легочная эмболия.

Ингаляционные повреждения оценивают по явным признакам (отек или наличие углеродистого материала в носовых ходах), свистящему дыханию, хрипам или слабой проходимости воздуха, а также по данным лабораторного определения карбоксигемоглобина (HbCO) и газов в артериальной крови.

Лечение первоначально направлено на восстановление и поддержание дыхательных путей пациента быстрой и ранней назотрахеальной интубацией и адекватными вентиляцией и оксигенацией. Для устранения свистящего дыхания полезны аэрозоли β-агонистов кортикостероидов. Интенсивный туалет дыхательных путей и физиотерапия обязательны при длительной назотрахеальной интубации или в случае редкой трахеостомы. Доступность ЭТТ из менее раздражающих материалов и улучшенный дизайн трубок и манжет позволили значительно продлить время чрезгортанной интубации. ЭТТ может оставаться вставленной в течение месяцев без трахеостомии. Если необходима трахеотомия, ее следует отложить до того времени, пока не заживут ожоги в окружающей области, после чего ее проводят под анестезией при оптимальном положении трахеи и с минимальной потерей крови. У детей с ингаляционным повреждением или ожогом лица и шеи может быстро развиваться обструкция верхних дыхательных путей и эндотрахеальная интубация становится жизненно необходимой. Все врачи должны осознавать потенциальную опасность повреждения колумеллы при одновременной назогастральной и назотрахеальной интубации в течение длительного времени. Экстубацию проводят не раньше, чем убедятся, что пациент может дышать сам.

Признаки нарушения ЦНС вследствие гипоксемии, обусловленной асфиксией или отравлением

угарным газом, варьируют от раздражительности до депрессии. Отравление угарным газом может быть слабым (<20% НbCO) с небольшой одышкой, снижением остроты зрения и высших функций головного мозга; умеренное отравление (20–40% НbCO) сопровождается раздражительностью, тошнотой, сильным ослаблением зрения, нарушением сознания и утомлением; при тяжелом отравлении (40–60% НbCO) наблюдаются спутанность сознания, галлюцинации, атаксия, коллапс, ацидоз и кома. Определение НbCO важно для постановки диагноза и лечения. Рао₂ может быть в норме, и данные определения оксигемоглобина могут ввести в заблуждение, так как НbCO не определяется при обычных методах исследования насыщения кислородом. При подозрении на отравление угарным газом пациенту дают 100% кислород, пока проводятся исследования. При умеренном или сильном отравлении кислород подают под повышенным давлением (см. т. 1, п. 67.10).

Пациентам с тяжелой ингаляционной травмой или с вызванным другими причинами нарушением дыхания, приведшим к развитию ОРДС, состояние которых не улучшается при обычной вентиляции с контролируемым давлением, т. е. оксигенация не увеличивается и Р_{о₂} остается <90%, в то время как F_{и_{о₂}} поддерживается на уровне 0,9–1,0, а ПДКВ — по крайней мере 12,5 см вод. ст., может помочь высокочастотная вентиляция или ингаляция оксида азота. Оксид азота обычно вводят с помощью аппарата ИВЛ, начиная с 5 частей в минуту и повышая до 30 частей в минуту. Такой метод снижает потребность в экстракорпоральной оксигенации.

Облегчение боли и психологическая поддержка (см. также гл. 131)

Чтобы снизить ранний метаболический стресс, уменьшить возможный посттравматический стресс-синдром (см. т. 5, гл. 606) и обеспечить стабилизацию и реабилитацию в будущем, больному необходимы адекватная анальгезия, транквилизаторы и психологическая помощь. И пострадавшим детям, и членам их семьи необходима поддержка всей медицинской бригады, чтобы у них хватило сил пережить этот печальный процесс и примириться с долговременным изменением внешности.

Дети, получившие ожоги, часто испытывают сильную боль. Боль зависит от глубины ожога, стадии заживления, возраста и эмоционально-

го состояния пациента, восприятия, опытности и искусства медицинских работников, применения анальгетиков и других препаратов, болевого порога, межличностных отношений и культуры. С самого начала лечения первостепенное значение имеет контроль боли во время смены повязок. Использование различных нефармакологических и фармакологических средств должно пересматриваться в процессе лечения. Опиаты следует назначать в соответствующей дозе и вводить так, чтобы анальгезия приходилась на время перевязки. Постоянно присутствующий человек, который поддерживает больного и знает его, должен всячески привлекать больного к участию в лечении. Для подростков большое значение приобретает их страх стать зависимыми от транквилизаторов, который может отрицательно повлиять на лечение. Другая проблема заключается в возможном неправильном понимании специфики детского восприятия боли; например, обеспокоенным родителям, растерянным и одиноким или эмоционально неустойчивым, кажется, что даже маленькая ранка вызывает сильную боль. Обычно хорошо действует комбинация транквилизаторов и анальгетиков, совместный эффект которых более чем синергичен. Равное внимание следует уделять снижению стресса у интубированного больного. Другие способы снижения боли и беспокойства (например, методы релаксации) могут уменьшить физиологический стресс. Применение морфина сульфата внутрь рекомендуется в дозе 0,3–0,6 мг/кг каждые 4–6 ч постоянно с самого начала и до полного заживления раны. Может быть полезным дополнительное введение в прямую кишку суппозиторий морфина сульфата в дозе 0,3–0,6 мг/кг каждые 4 ч. При беспокойстве дают лоразепам (ативан) каждые 8 ч в дозе 0,05–0,1 мг/кг. Для контроля боли во время процедур (перевязка или хирургическая обработка раны) применяют морфин внутрь в дозе 0,3–0,6 мг/кг за 1–2 ч до начала процедуры и непосредственно перед процедурой его вводят внутривенно в дозе 0,05–0,1 мг/кг. Чтобы успокоить пациента перед процедурой, ему дают 0,04 мг/кг лоразепама внутрь или вводят внутривенно. Мидазолам (версед) также является хорошим седативным средством. Его инфузируют со скоростью 0,05–0,1 мг/кг/ч или струйно; дозу можно повторить через 10 мин, максимальная доза составляет 0,2 мг/кг. В процессе отвыкания от анальгетиков дозу оральных опиатов снижают на 25% через каж-

дые 1–3 дня, иногда после отмены опиатов дают аспетаминофен (парацетамол). При постепенной отмене седативных препаратов ежедневную дозу бензодиазепинов снижают на 25–50% через 1–3 дня.

Больным, находящимся на ИВЛ, боль контролируют внутривенным струйным введением морфина сульфата в дозе 0,05–0,1 мг/кг через каждые 2 ч. Дозу бывает нужно постепенно увеличивать, а некоторым детям требуется постоянная инфузия; в последнем случае инфузию начинают со скоростью 0,05 мг/кг/ч и при необходимости дозу постепенно повышают. Налоксон редко бывает необходим, но он всегда должен быть под рукой, если потребуется срочно снять эффект морфина. При критическом состоянии дыхательных путей налоксон вводят внутримышечно или внутривенно в дозе 0,1 мг/кг до общей дозы 2 мг. Если нужно успокоить пациентов, находящихся на вспомогательном дыхании, им периодически внутривенно вводят мидазолам (0,04 мг/кг небольшими порциями через каждые 4–6 ч) или в виде непрерывной инфузии. Интубированным пациентам при прекращении вентиляции опиаты не требуются. Дозу бензодиазепина снижают примерно в 2 раза в течение 24–72 ч до экстубации; быстрая отмена бензодиазепина может вызвать судороги.

Хирургическое восстановление и реабилитация

Для обеспечения максимального косметического и функционального восстановления трудо- и физиотерапию нужно начинать со дня поступления больного, продолжать их в течение всего периода госпитализации, а у некоторых больных и после выписки. Физическая реабилитация включает правильное положение тела и конечностей, шинирование, упражнения (активные и пассивные движения), помощь в ежедневной жизненной активности и постепенное вставание и ходьба. Эти меры способствуют адекватной работе мышц и суставов и восстановлению, насколько возможно, нормальной двигательной активности после заживления ран и хирургической пластики. Чтобы уменьшить образование гипертрофических шрамов, необходимо лечение сжатием; это достигается с помощью специальной готовой или сделанной на заказ одежды для разных частей тела. Такая одежда оказывает постоянное давление на область раны, сокращает время формирования рубцов, уменьшает их тол-

щину, красноту и облегчает сопутствующий их образованию зуд. Постоянная обработка зарубцовывающейся области тела (удаление рубцов, трансплантация кожи, реконструкция) и многочисленные мелкие косметические хирургические процедуры необходимы для обеспечения оптимального функционирования и улучшения внешнего вида. Замещение участков облысения и рубцов достигается с помощью техники растягивания ткани.

Возвращение в школу и долговременные последствия. Лучше всего, чтобы ребенок вернулся в школу сразу после выписки из больницы. Иногда он может посещать только некоторые уроки из-за необходимости реабилитации. Подготовка к возвращению домой и в школу часто требует повторения школьной программы на индивидуальной основе. Возвращение школьника к нормальной школьной жизни и его выписка из больницы планируются параллельно. Больничный школьный учитель связывается с местной школой и составляет программу с школьными учителями, медицинскими и социальными работниками, школьными работниками, занимающимися с детьми во время отдыха, и со специалистами по реабилитации. Эти люди должны подготовить других учеников и штат школы, успокоить их, дать им информацию и ответить на вопросы. Ожоги и рубцы могут вызывать страх у тех, кто не знаком с такими травмами, и желание отстраниться или отвергнуть обожженного ребенка. Программа возвращения в школу должна соответствовать уровню развития и образования ребенка.

Успехи современной медицины позволяют сохранить жизнь детям с обширным ожогом; хотя некоторые дети впоследствии испытывают физические трудности, большинство имеют удовлетворительное качество жизни. Комплексная ожоговая терапия, включающая квалифицированную, многостороннюю реабилитацию, играет важную роль в выздоровлении ребенка.

Особые ситуации

Электрические ожоги подразделяются на три типа. *Небольшой электрический ожог* случается при откусывании удлинительного шнура. Такой ожог локализован во рту, обычно это ожог верхней и нижней губ, контактировавших со шнуром. Иногда ожог может распространиться на уголки рта. Поскольку это непроводящая травма (не распространяется за пределы места ожога), госпитализации не требу-

ется и лечится видимая во рту область ожога. До посещения ожогового отделения поликлиники или хирурга-специалиста в области пластических операций достаточно смазать обожженное место мазью, содержащей антибиотики.

К более серьезным ожогам относится *ожог электрическим кабелем высокого напряжения*. В этом случае ребенка нужно госпитализировать для обследования независимо от размера обожженной поверхности. Травма обычно глубоко затрагивает мышцы и не может быть оценена сразу. Ожог вследствие воздействия тока высокого напряжения (больше 1000 В) обычно происходит на установках высокого напряжения, таких как электростанции или железные дороги. Любопытные дети влезают на электрический столб, трогают электрическую коробку и случайно соприкасаются с проводом, по которому идет ток высокого напряжения. Летальность детей, поступивших в больницы по поводу такого ожога, составляет 3–15%. Остальные часто выживают с серьезными осложнениями, вплоть до ампутации конечностей. Место входа тока через кожу и место его выхода имеют характерные признаки, соответствующие плотности тока и нагреванию. В большинстве случаев имеются входящие раны на верхней конечности и небольшие выходящие раны на нижней конечности. Электрический ток проходит по кратчайшему расстоянию от входа до выхода и по пути может повредить любой орган или любую ткань. Многочисленные выходны ожоги у некоторых пациентов свидетельствуют о том, что ток мог пройти через тело по нескольким путям и затронуть практически все структуры (табл. 127.3). Возможные повреждения внутренних органов брюшной полости, грудной клетки и нервной системы в областях, удаленных от явных следов на руках и ногах, всегда следует иметь в виду, особенно в случаях множественных путей электрического тока через тело или падения с электрического столба. Иногда происходит искрение, которое приводит к ожогам пламенем и возгоранию одежды. Сердечные нарушения обычно проявляются в виде фибрилляции желудочков или остановки сердца; жертвам тока высокого напряжения необходим сердечный мониторинг до тех пор, пока их состояние не стабилизируется и не будет проведено полное обследование. Нарушение функции почек вследствие некроза глубоких мышц и последующей миоглобинурии является еще одним осложнением; чтобы свести к минимуму повреждение почек, таким больным

необходим форсированный щелочной диурез. Ключом к эффективному лечению поврежденных электрическим током конечностей является агрессивное удаление всех омертвевших и жизнеспособных тканей, даже с риском потери функции конечности. Чем раньше провести иссечение, тем быстрее закроется рана. Поврежденные главные сосуды надо отделить и спрятать в жизнеспособных мышцах, чтобы предотвратить обнажение. Выживание зависит от немедленно начатой интенсивной терапии, функциональный исход зависит от длительного лечения и последующей восстановительной хирургии.

Ожог молнией происходит при прямом ударе высоковольтного напряжения в человека (наиболее опасно) или если молния ударяет в землю либо находящийся рядом объект. Ожог ступенчатым напряжением происходит, когда молния ударяет в землю и затем поднимается по одной ноге и спускается по другой ноге (путь наименьшего сопротивления). Ожог молнией зависит от пути прохождения тока, вида одежды, присутствия металла и влажности кожи. Повреждения возможны на входе, выходе и по пути прохождения тока; худший прогноз при ожогах головы и ног. Часто бывают повреждения внутренних органов, которые не соотносятся с тяжестью ожога кожи. Линейный ожог происходит в местах потения и обычно бывает I и II степени. Для ожога молнией характерна перьевая или древовидная форма. Молния может воспламенить одежду или вызвать тяжелый ожог кожи раскаленным металлом, который был в одежде. Удар молнией может вызвать такие внутренние осложнения, как остановка сердца вследствие асистолии, транзиторная гипертензия, желудочковая экстрасистолия и фибрилляция, ишемия миокарда. Наиболее тяжелые сердечные осложнения устраняются СЛР (см. п. 122.1). Осложнения ЦНС включают отек мозга, кровоизлияние, судороги, изменения настроения, паралич нижних конечностей. Возможны рабдомиолиз и миоглобинурия (с почечной недостаточностью или без нее).

Почечная недостаточность при ожогах (см. также п. 122.5 и т. 4, гл. 525). Почечную недостаточность при ожогах лучше всего классифицировать по времени ее манифестации после ожога. Чаще всего развивается неолитурическая почечная недостаточность, при которой критическое значение имеет тщательный мониторинг водно-электролитного баланса. Особое внимание при вызванной

Таблица 127.3

Электрический ожог: клинический разбор

	Клинические проявления	Лечение
Общие мероприятия	—	Освобождение от источника тока; реанимация по алгоритму АВС; иммобилизация спины Анамнез: вольтаж, тип тока Клинический анализ крови, включая тромбоциты, электролиты, азот мочевины, креатинин, глюкозу
Сердце	Аритмии: асистолическая, фибрилляция желудочков, синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, желудочковая и предсердная экстрасистолия, нарушение проводимости, фибрилляция предсердий, изменения зубцов ST-T	Лечение аритмий Сердечный монитор, ЭКГ, рентгенография грудной клетки при подозрении на ее повреждение Если показано, определение креатининфосфокиназы и ее изоферментов
Легкие	Остановка дыхания, ОРДС, аспирационный синдром	Защита и поддержка дыхательных путей ИВЛ, если требуется; рентгенография грудной клетки, газы крови
Почки	Острая почечная недостаточность, миоглобинурия	Агрессивная инфузионная терапия, если нет повреждений ЦНС Поддержание адекватного диуреза >1 мл/кг/ч Мониторинг ЦВД или давления в легочной артерии Определение миоглобина в моче, анализ мочи, определение азота мочевины крови, креатинина
Неврологические нарушения	Немедленные: потеря сознания, двигательный паралич, нарушения зрения, амнезия, возбуждение, внутричерепная гематома Вторичные: боль, паралич, повреждение плечевого сплетения, СНСАДГ, автономные нарушения, отек мозга Отложенные: паралич, судороги, головная боль, периферическая невропатия	Лечение судорог Ограничение жидкости, если показано Рентгенография позвоночника, особенно шейного отдела КТ головного мозга, если показано
Повреждения кожи и рта	Спайки во рту вследствие ожога; повреждения языка и зубов, ожог кожи вследствие воспламенения одежды; ожог в местах входа и выхода электрического тока; ожог от электрических искр	Найти раны входа/выхода тока Лечение ожога кожи, профилактика столбняка Пластическая хирургия или, при необходимости, консультация с отоларингологом
Брюшная полость	Прободение внутренних органов и повреждение крупных органов; непроходимость кишечника; абдоминальные травмы редко бывают без видимых ожогов живота	Назогастральная интубация при нарушении дыхательных путей или непроходимости кишечника Определение АсАТ, АлАТ, азота мочевины и креатинина в сыворотке, КТ или рентгенография по показаниям
Скелетно-мышечные повреждения	Синдром межфасциального пространства вследствие подкожного некроза, отек конечностей и глубокие ожоги Перелом длинных костей, повреждения позвоночника	Лечение синдрома межфасциальных пространств Рентгенография, консультации хирурга-ортопеда или общего хирурга по показаниям
Зрение	Нарушение зрения, неврит зрительного нерва, катаракта, парез наружных мышц глазного яблока	Консультация офтальмолога

Примечание: АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

Hall M. L., Sills R. M. Electrical and lightning injuries. In: Pediatric Emergency Medicine / R. M. Barkin (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1997. — P. 484.

Ожогом почечной недостаточности следует уделять начальной фазе повышенной проницаемости капилляров, осложняющей реанимацию, тяжелому катаболическому стрессу с повышенным риском гиперкалиемии и быстрому развитию азотемии. Этим детям необходимо высококалорийное белко-

вое питание для предупреждения катаболического стресса и стимуляции заживления ран.

Почечная недостаточность может развиваться быстро или с задержкой, через 1–3 нед. Ранняя почечная недостаточность может проявиться сразу после ожога, если реанимацию начинают с задер-

кой и она сопровождается гиповолемией (острый некроз канальцев) или если развивается пигментная нефропатия (гемоглинурия при ожоговых повреждениях в закрытом пространстве или миоглинурия, обусловленная повреждением глубоких мышц или иссечением ожоговых струпов). Это ассоциируется с быстрым развитием максимального катаболического стресса, в такой ситуации часто необходим диализ для поддержания циркуляции на фоне значительно нарушенной проницаемости капилляров. Для снижения катаболического стресса больному необходимо большое количество калорий и белка. Поздняя почечная недостаточность может быть следствием сепсиса или токсического действия лекарств. К этому времени катаболический стресс ослабевает и больному назначают обычный диализ.

Литература

- ABLS Advanced Burn Life Support Course Providers Manual. — Chicago: American Burn Association, 2000.
- Brigham P. A., McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: Estimates, trends, and data sources. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 95–107.
- Carman C., Change B. Treadmill injuries to the upper extremity in pediatric patients. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 15–9.
- Goldstein A. M., Weber J. M., Sheridan R. L. Femoral venous access is safe in burned children: An analysis of 224 catheters. *J Pediatr* 1996; 130: 442–6.
- Heimbach D., Luterman A., Burke J. F. et al. Artificial dermis for major burns: A multi-center randomized clinical trial. *Ann Surg* 1988; 208: 313–20.
- Herndon D. M., Barrow R. E., Broemeling L. D. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the donor site healing in severely burned patients. *Ann Surg* 1990; 212: 424–9.
- Herndon D. N., Hart D. W., Wolf S. E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001; 345: 1223–9.
- Injuries from fireworks in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* MMWR 2000; 49: 545–6.
- Istre G. R., McCoy M. A., Osborn L. et al. Deaths and injuries from house fires. *N Engl J Med* 2001; 344: 1911–6.
- Milner S., Hodgetts T., Rylah L. The burns calculator: A simple proposed guide for fluid resuscitation. *Lancet* 1993; 342: 1089–91.
- Monafo W. Initial management of burns. *N Engl J Med* 1996; 335: 1581–6.
- Moore P., Blackeney P., Broemeling L., Portman S. Psychologic adjustment after childhood burn injuries as predicted by personality traits. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 80–2.
- Musgrave M. A., Fingland M. D. et al. The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 551–7. Remensnyder J. P. Acute electrical injuries. In: *Acute Management of the Burned Patient* / J. A. J. Martyn (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. — P. 66–86.
- Ryan C. M., Schoenfeld D. A., Thorpe W. P. et al. Objective estimates of probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 362–6.
- Sheridan R. L., Hurford W. E., Kacmarek R. M. et al. Inhaled nitric oxide in burn patients with respiratory failure. *J Trauma* 1997; 42: 629–34.
- Sheridan R. L., Hinson M. et al. Long term outcomes of children surviving massive burns. *JAMA* 2000; 283: 69–73.
- Sheridan R. L., Remensnyder J. P. et al. Current expectations for survival in pediatric burns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 245–9.
- Sheridan R. L., Tompkins R. G., Burke J. F. Management of burn wounds with prompt excision and immediate closure. *J Intensive Care Med* 1994; 9: 6–17.
- Strongin J., Hales C. A. Pulmonary disorders in the burn patient. In: *Acute Management of the Burned Patient* / J. A. J. Martyn (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. — P. 25–45.
- Volinsky J., Hanson J., Lustig J. Lightning burns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 529–30.
- Walker A. Emergency department management of house fire burns and carbon monoxide poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 239–42.
- Weber J. Epidemiology of infections and strategies for control. In: *Burn Care and Therapy* / A. J. Carrougher (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1998. — P. 185–211.

Глава 128

Обморожение

Алиа Й. Антун (Alia Y. Antoon),
Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)

Увлечение детей и молодежи катанием на аэростатах, лазанием по горам, зимним туризмом и лыжами подвергает их риску обморожения. Обморожение может вызвать местное поражение тканей, характер которого зависит от воздействия сырого холода (обморожение резким холодным ветром, траншейная стопа), сухого холода (местное обморожение) или общего системного эффекта (гипотермия).

Патофизиология. Внутри клеток или в межклеточном пространстве могут образовываться кусочки

ки льда, препятствующие работе натриевого насоса и приводящие к разрыву клеточных мембран. Кроме того, может произойти агрегация эритроцитов или тромбоцитов и последующие микроэмболия или тромбоз. В результате вторичной нервно-сосудистой реакции на холодное повреждение кровь по обходному пути уходит от травмированной области, что приводит к ее дальнейшему ухудшению и в то же время усилению перфузии других тканей. Размер поражения может быть от незначительного до тяжелого и является отражением структурных и функциональных нарушений мелких кровеносных сосудов, нервов и кожи.

Этиология. Организм может терять тепло в результате проводимости (мокрая одежда, контакт с металлическими или другими твердыми проводящими предметами), конвекции (ледяной ветер), испарения и излучения. Как у очень юных, так и у взрослых людей восприимчивость к холоду усиливается при гидратации, под действием алкоголя, наркотиков или неправильного применения других препаратов, при нарушении сознания, истощении, голоде, анемии, нарушении циркуляции вследствие сердечно-сосудистой болезни и сепсисе.

Гипотермия развивается, когда организм утрачивает способность поддерживать нормальную температуру тела с помощью физиологических механизмов, таких как сужение сосудов, дрожание, сокращение мышц и недрожательный термогенез. Когда дрожание прекращается и организм больше не может сохранять температуру тела, она падает до 35 °С и развивается гипотермия. Холодный ветер, сырая или несоответствующая одежда и другие факторы увеличивают местное поражение и могут привести к угрожающей гипотермии даже при окружающей температуре 17–20 °С (50–60 °F).

Клинические проявления

Обморожение резким холодным ветром.

Такое обморожение проявляется в виде твердых, холодных, побелевших участков на лице, ушах и конечностях. В последующие 24–72 ч могут появиться волдыри и начаться отшелушивание кожи, порой повышенная чувствительность к холоду сохраняется в течение нескольких дней или недель. Пострадавшие участки следует согреть теплой рукой или другим теплым предметом, до того как они начнут покалывать или болеть и до окоченения поверхностных вен.

Траншейная стопа. Это случается, когда в холодную погоду ноги обуты во влажную или мо-

крую, плохо вентилируемую обувь. Ноги становятся холодными, онемелыми, бледными, отечными и вялыми. Весьма вероятны мацерация и инфекция, а также длительное автономное нарушение тканей ноги, которое приводит к увеличению потоотделения, боли и гиперчувствительности к температурным изменениям в течение нескольких лет. Лечение в основном профилактическое и заключается в ношении удобной, хорошо изолирующей, водонепроницаемой, нетесной обуви. Пациенты с траншейной стопой должны носить более соответствующую, сухую и удобную одежду и такую же обувь. При нарушении целостности кожи пораженную область нужно содержать сухой, должна быть хорошая вентиляция, следует предупреждать или сразу лечить инфекцию. Контролировать автономные симптомы можно только с помощью таких мер профилактики.

Местное обморожение. При местном обморожении первоначально покалывающая или побаливающая кожа становится холодной, жесткой, бледной, нечувствительной и окоченевшей. После разогревания отмороженное место покрывается пятнами, зудит, часто краснеет, опухает и болит. Степень обморожения может быть разной — от полного последующего восстановления ткани до ее глубокого поражения, вплоть до гангрены, если сразу не наступает облегчение.

Лечение состоит в согревании отмороженной области тела. Важно не вызвать дальнейшего повреждения, пытаясь растереть это место льдом или снегом; первичные меры могут быть такими же, как при обморожении холодным ветром. По дороге в больницу или другое место, где могут провести более быстрое согревание с помощью теплой ванны, отмороженную область можно согревать теплой рукой, на животе или подмышкой. Если кожа начинает болеть и опухать, применяют противовоспалительные и анальгетирующие средства. Перемежающиеся обморожение и оттаивание, скорее всего, приведут к длительному поражению ткани, поэтому, если пациенту предстоит идти на отмороженных ногах к месту, где ему могут оказать необходимую помощь, не следует принимать решительных мер по дороге, можно лишь слегка обогреть. В больнице пораженное место опускают в теплую воду (приблизительно 42 °С), стараясь не вызвать ожог нечувствительной кожи. Могут быть полезны сосудорасширяющие препараты, например празозин или феноксibenзамин. Антикоагу-

лянты (гепарин, декстран), как и химическая или хирургическая симпатэктомия, дают противоречивые результаты. Применение кислорода приносит пользу только на большой высоте. Наилучшие результаты достигаются с помощью тщательного лечения, предупреждения инфекции, содержания согретого пораженного места сухим, теплым и стерильным. Восстановление может быть полным, поэтому, прежде чем принимать решение об иссечении или ампутации ткани, следует провести консервативное лечение и длительное наблюдение, во время которых необходимы хорошее питание и анальгетики.

Гипотермия. Гипотермия возможна во время занятий зимним спортом, когда травма, плохая экипировка или усталость снижают выносливость организма, особенно если при этом не обращают должного внимания на холодный ветер. Многочисленные льдинки и сырой холодный ветер быстро приводят к гипотермии. При снижении температуры тела наступает непреодолимая сонливость, слабость, потеря координации и апатия, затем спутанность сознания, раздражительность, галлюцинации и под конец брадикардия. Дифференциальный диагноз включает ряд медицинских состояний, таких как сердечная болезнь, сахарный диабет, гипогликемия, сепсис, передозировка β -блокаторов или неправильное применение препаратов. Диагностическим показателем является падение ректальной температуры ниже 34°C . Гипотермия, обусловленная «почти утоплением», обсуждается в гл. 126.

Самое главное средство против гипотермии — это ее *предупреждение*. Для тех, кто занимается зимним спортом, чрезвычайно важны несколько слоев теплой одежды, перчатки, носки в теплоизоляционной обуви, не нарушающей циркуляции, и теплая шапка, а также соответствующая водонепроницаемая и защищающая от ветра верхняя одежда. Во время занятий необходимы полноценное питание и достаточное количество жидкости. Занимающиеся зимним спортом должны быть бдительны в отношении появления чувства холода или онемения отдельных частей тела, особенно носа, ушей, рук и ног, должны быть знакомы с методами местного обогрева и при появлении симптомов обморожения должны искать укрытия. Смазывание носа и ушей вазелином в некоторой степени защищает их от обморожения.

Лечение на месте происшествия направлено на предупреждение дальнейшей потери тепла

и быструю транспортировку пострадавшего в соответствующее укрытие. Если у пострадавшего есть пульс, ему нужно как можно быстрее сменить одежду на сухую и перевезти его в больницу. Если пульс не определяется, показана СЛР (см. п. 122.1 и 126; рис. 128.1). При транспортировке следует избегать резких звуков и движений, так как они могут вызвать желудочковую аритмию. Часто во время гипотермии трудно поддерживать нормальный синусовый ритм.

Если пациент находится в сознании, следует стимулировать у него слабую мышечную активность и предложить теплое питье. Если он без сознания, надо начать внешнее согревание с помощью одеял и спального мешка, часто для согревания рядом ложится спутник, согревая пострадавшего своим телом. По прибытии в больницу проводят ингаляцию теплым влажным воздухом или кислородом, используют электрогрелки или подогреваемые одеяла, пока готовится теплая ванна ($45\text{--}48^{\circ}\text{C}$). До тех пор пока температура тела не поднимется до 35°C и состояние не стабилизируется, необходимы биохимический мониторинг крови и ЭКГ. На ранней стадии согревания и во время реанимации следует контролировать водный баланс, рН, АД и кислород. При тяжелой гипотермии возможен комбинированный респираторный и метаболический ацидоз. При гипотермии данные определения рН могут быть ложно завышены; несмотря на это, рекомендуется перед анализом газов образцы артериальной крови нагреть до 37°C и результаты рассматривать так же, как у пациентов с нормальной температурой тела. При значительных отклонениях показателей от нормы можно использовать такие меры обогрева, как орошение желудка и толстой кишки теплой водой или перитонеальный диализ, однако их эффективность при гипотермии неизвестна. В случае глубокой гипотермии (28°C) и прекращении циркуляции у ранее здоровых молодых людей спасти жизнь может согревание в условиях искусственного кровообращения.

Ознобление. Ознобление является формой холодовой травмы, при которой происходят эритематозные, везикулезные и язвенные повреждения, преимущественно сосудистого или вазоконстрикторного происхождения. Они часто вызывают зуд и могут быть болезненными, потом они распухают, образуется струп. Чаще всего поражаются уши, кончики пальцев рук, пальцы ног и другие уязвимые места на ногах. Раны сохраняются в течение

Начальная терапия для всех пациентов

- Снять мокрую одежду
- Защита от потери тепла и холодного ветра (использовать одеяла и изолирующую экипировку)
- Уложить в горизонтальное положение
- Избегать резких движений и излишней активности
- Контролировать температуру тела
- Контролировать сердечный ритм¹

Проверить способность к реагированию, дыхание и пульс

Пульс и дыхание есть

Пульс и дыхание отсутствуют

Какая температура тела?

- 34–36 °C (слабая гипотермия)**
- Пассивное согревание
 - Активное наружное согревание

- 30–34 °C (умеренная гипотермия)**
- Пассивное согревание
 - Активное наружное согревание только частей туловища^{2,3}

- < 30 °C (тяжелая гипотермия)**
- Активное последовательное наружное согревание (см. ниже)

- Активное внутреннее согревание¹**
- Введение в/в теплой жидкости (43 °C)
 - Теплый влажный кислород (42–46 °C)
 - Орошение брюшины (жидкостью не содержащей KCl)
 - Экстракорпоральное согревание
 - Интубационное согревание пищевода⁴

- Продолжение внутреннего согревания до**
- Повышения температуры тела > 35 °C или
 - Возвращения спонтанной циркуляции или
 - Прекращения попыток реанимации

Начать СЛР

- Дефибрилляция при ФЖ/беспульсовой ЖТ максимально до 3 ударов (200 Дж, от 200 до 300 Дж или по алгоритму ДЭП; см. Алгоритмы ФЖ/ЖТ и ДЭП)
- Попытка, подтверждение, защита дыхательных путей
- Вентиляция теплым влажным кислородом (42–46 °C)¹
- Венепункция
- Инфузия теплого физиологического раствора (43 °C)¹

Какая температура тела?

< 30 °C

> 30 °C

- Продолжать СЛР
- Воздержаться от в/в введения препаратов
- Максимально 3 удара при ФЖ/ЖТ
- Доставить в больницу

- Продолжать СЛР
- Вводить препараты в/в по показанию (но интервалы должны быть больше стандартных)
- Повторить дефибрилляцию при повышении температуры тела

¹ Многие специалисты считают, что такие процедуры возможны только в больничных условиях, но на практике делают по-разному.

² Могут потребоваться чрескожные игольные электроды.

³ Используются устройства с электрическим или угольным обогревателем, бутылки с горячей водой, электрогрелки, источники лучистой энергии, обогреваемые кровати.

⁴ Трубки для согревания пищевода широко используются в мире и, ожидается, станут доступны в США.

рис. 128.1. Алгоритм лечения гипотермии (American Heart Association. ECC guidelines. Part 8: Advanced challenges in resuscitation. Section 3: Special challenges in ECC. Circulation 2002; 102: 1229):

ФЖ — фибрилляция желудочков; ЖТ — желудочковая тахикардия; ДЭП — дыхание, электрокардиография, препараты

1–2 нед. или более. *Лечение* имеет профилактический характер — избегать длительного охлаждения и защищать потенциально чувствительные места, надевать шапку, перчатки, носки. В случае рецидива могут помочь празозин и феноксibenзамин. Сильный зуд облегчает мазь, содержащая кортикостероиды.

Обусловленный холодом некроз жировой ткани (панникулит). Это частая, обычно доброкачественная травма является результатом воздействия холодного воздуха, снега или льда и проявляется на открытой поверхности тела (реже — на закрытой) в виде красных (реже — от фиолетовых до голубых) пятен, папул или узлов. *Лечение* проводится нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Повреждение сохраняется от 10 дней до 3 нед. (см. т. 4, гл. 370).

ЛИТЕРАТУРА

- Berkow R.* (ed.) Cold injury. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* — Rahway, NJ: Merck, Sharp, & Dohme, 1992.
- Britt L. D., Dascombe W. H., Rodriguez A.* New horizons in management of hypothermia and frostbite injury. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 345–70.
- Shepherd R. J.* Metabolic adaptations to exercise in the cold: An update 1993; 16: 266–89.
- Walpoth B. H., Walpoth-Aslan B. N., Matile H. P.* et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med* 1997; 337: 1500–5.

Глава 129

Прекращение реанимации или воздержание от нее, смерть мозга и изъятие органов

Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),
Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)

Цель лечения детей с угрожающими жизни болезнями состоит в том, чтобы они выжили с минимальными остаточными явлениями или полностью выздоровели. Когда врач осознает, что дальнейшее

лечение тщетно и не только не спасет больного от смерти, но может причинить ему вред, он должен сказать об этом семье и выразить ей сочувствие. Очень важно принять это решение о бесполезности дальнейших усилий, которые могут только prolongировать процесс умирания. Такое решение должно быть основано на взаимном понимании прогноза в отношении возможности выживания, качества жизни и на уважении человеческого достоинства. Тактика поведения персонала ОДИТ с пациентами и их семьями, оказавшимися в такой трагической ситуации, должна быть твердой и базироваться на современных представлениях о заболевании, его лечении и прогнозе (см. гл. 119). Если мозг больного по всем критериям умер, врачи из сострадания должны прекратить дальнейшие усилия по реанимации мертвого пациента.

Воздержание от реанимации и ее прекращение. Две принципиально разные группы детей умирают в ОДИТ: 1) ранее здоровые дети, перенесшие катастрофическое событие (авария моторного транспорта, «почти утопление» или тяжелая инфекция), и 2) дети с тяжелым заболеванием в последней стадии (муковисцидоз, тяжелые врожденные нарушения метаболизма, тяжелые врожденные пороки). Второй группе детей может быть лучше провести последние дни не в больнице, а в более комфортабельных условиях — дома или в хосписе (см. т. 1, гл. 25).

Решение о переходе на паллиативное лечение принимается в первую очередь лечащими врачами с участием пациента (если он в состоянии), родителей, социальных служб и духовенства, которые должны понять, что дальнейшее вмешательство не улучшит исхода. Лечение умирающего пациента включает реанимационные меры по усмотрению («кодированное состояние»), заботу о комфорте и симптоматическое лечение (боль, тошнота, беспокорство, одышка). В большинстве случаев соглашение об ограничении лечения между детьми, их семьями и врачами достигается без вовлечения законодательства и комитетов по этике.

У некоторых детей мозг не умирает окончательно, но их дальнейшая жизнь может быть очень низкого качества, в самом тяжелом случае это будет *стойкое растительное состояние*. Это пожизненное бессознательное существование, при котором может сохраняться неврологическая реактивность на некоторые внешние стимулы. Постоянная растительная жизнь констатируется, если в течение

6 мес. не восстановилась функция ЦНС и сохранилась только вегетативная нервная система, которая поддерживает жизненные признаки (сердцебиение, АД, дыхание и температура тела). Эти пациенты могут требовать постоянного усиленного ухода, включая питание (обычно через гастростому), купание, помощь в опорожнении кишечника и мочевого пузыря, предотвращение пролежней, трахеотомию и пассивные двигательные упражнения для минимизации контрактуры суставов. За такими детьми ухаживают дома или в специализированных медицинских учреждениях. Они восприимчивы к инфекциям и обычно умирают от воспаления легких, инфекции мочевого тракта или осложнений кожных болезней. После многих месяцев или лет ухода за таким ребенком члены семьи, взвесив риск и преимущества дальнейшего терапевтического вмешательства, могут пойти на ограничение лечения. У этих детей могла наступить смерть неокортекса, но не всего мозга, поскольку мозговой ствол продолжает функционировать. По закону их мозг не умер, а значит, они не умерли.

Прекращение поддержки означает отмену терапевтических и реанимационных мер. Это нужно делать в случаях смерти мозга. Членам семьи следует четко объяснить, что когда ребенку, у которого мозг еще живет, но полностью зависит от реанимационных мер, прекратят реанимацию, то, скорее всего, наступит летальный исход. На практике принять решение о прекращении лечения, после того как оно было уже начато, гораздо труднее, чем сразу отказаться от терапевтического вмешательства. Тем не менее в любом случае решение не проводить лечения на определенном уровне принимается, если лечение только отложит наступление неизбежной смерти и может продлить боль и страдание. По закону нет разницы между воздержанием от терапии и ее прекращением. Но морально имеется небольшое различие между прекращением ИВЛ, введением инотропных агентов (и других высокотехнологичных методов терапии) и остановкой искусственной гидратации и питания; большинству врачей рекомендовать последнее намного труднее.

Наиболее пугающей ситуацией является «замкнутость в синдроме», когда внешние признаки реактивности отсутствуют из-за паралича, мышечной дисфункции или остро возникшего инсульта, но присутствует сознание, неведомое наблюдателям. Такой синдром может быть результатом поврежденной нижней части мозгового ствола, не затронув-

шего неокортекса. Его всегда следует иметь в виду и исключать, прежде чем делать окончательный вывод о неврологической неактивности пациента, особенно если это может привести к прекращению реанимации и смерти.

Смерть мозга. Разработанные критерии определения смерти мозга, принятые в большинстве штатов, представлены в табл. 129.1. Смерть определяется как необратимая остановка кровообращения и дыхания или как необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая мозговой ствол. Разработаны и руководства для установления смерти мозга у детей различного возраста; в случаях недоношенных или новорожденных детей требуется более длительное наблюдение, чем в случаях более старших детей или взрослых*:

- *Возраст 1 нед. — 2 мес.:* два отдельных исследования, согласно табл. 129.1, с интервалом не меньше 48 ч или одно клиническое исследование и изоэлектрическая ЭЭГ не ранее чем через 48 ч.
- *Возраст 2 мес. — 1 год:* два отдельных исследования, согласно табл. 129.1, с интервалом не меньше 24 ч или одно клиническое исследование и затем изоэлектрическая ЭЭГ или отрицательные результаты исследования церебрального кровообращения не ранее чем через 24 ч.
- *Возраст старше 1 года:* два отдельных исследования, согласно табл. 129.1, с интервалом не меньше 12 ч.

Диагноз смерти мозга ставится, если причина комы установлена и возможность восстановления функции мозга исключается. Смерть мозга является следствием прекращения всех его функций в отсутствие каких-либо факторов или агентов, способных помешать точности оценки функции мозга. Физикальное обследование, проводимое двумя врачами, должно определить потерю реакций мозгового ствола, включая тест на остановку дыхания, при котором пациент сначала гипероксигенируется, а затем отлучается от вентилятора или проводится

* Критерии смерти мозга для детей до 1 нед. четко не определены, но должны быть, по крайней мере, такими же убедительными, как для детей 1 нед. — 2 мес. Часто очень трудно диагностировать смерть мозга у недоношенных младенцев; период ожидания должен быть не меньше 72 час. Для взрослых стандартный период ожидания составляет 6 ч. Некоторые считают, что этот период можно сократить, если выполнены подтверждающие тесты. Время определения смерти мозга означает время медицинской смерти.

Таблица 129.1

Диагностика смерти мозга

Критерии	Оценка
Предпосылки	Анамнез, клинические, лабораторные и специальные исследования
1. Известная причина комы, достаточная для объяснения необратимого прекращения всех функций мозга 2. Потенциально обратимые причины комы должны быть исключены: а) седативные и нервно-мышечные блокирующие препараты б) гипотермия в) метаболические и эндокринные нарушения: тяжелые нарушения электролитного баланса тяжелая гипо- или гипергликемия г) неконтролируемая гипотензия д) хирургически излечимые внутричерепные нарушения е) любые другие признаки возможного излечения причины комы	
Клиническая оценка	
1. Отсутствие функций высших отделов головного мозга	Отсутствие сознания, произвольных движений или реактивности, кроме спинальных рефлексов (стимуляция любой части тела может не вызывать моторной реакции черепных нервов); лучше тестировать в краниальном (тройничном) дерматоме, а не в спинномозговом дерматоме; ни декортикации, ни децеребрации, ни конвульсий
2. Отсутствие функций мозгового ствола: а) отсутствие симпатической и парасимпатической регуляции зрачков б) разрушение в мозговом стволе механизма, контролирующего движение глаз в) разрушение афферентных путей тройничного и эфферентных лицевого нерва г) разрушение афферентных и эфферентных черепных нервов IX и X в продолговатом мозге д) отсутствие эфферентной активности блуждающего нерва е) разрушение центров контроля дыхания в продолговатом мозге	Зрачки находятся в среднем положении или расширены; отсутствует прямая или содружественная реакция зрачков на свет Отсутствие спонтанного движения глаз, отсутствие реакции на инъекцию ледяной воды в ухо (вестибуло-глазной рефлекс), отсутствие симптома «кукольных глаз» (глазо-черепные рефлексы) Отсутствие мигательной реакции на осторожную стимуляцию роговицы Отсутствие позыва на рвоту при стимуляции задней стенки глотки, отсутствие кашля в ответ на раздражение трахеи Никакого заметного увеличения сердцебиения в ответ на внутривенное введение атропина или на надавливание на глазные яблоки (глазосердечный рефлекс) Никаких дыхательных движений (наблюдения ± капнография) при Paco_2 выше предельного значения в стандартном тесте на остановку дыхания
Подтверждающие тесты	
1. Подтверждение отсутствия функции головного мозга 2. Подтверждение полного инфаркта мозга и мозгового ствола путем подтверждения отсутствия кровообращения	«Молчание» на ЭЭГ в течение по крайней мере 30 мин Контрастная ангиография четырех сосудов или радионуклидная визуализация
Наблюдение Подтверждение необратимости	Наблюдение в течение определенного времени ± повторение формального физикального обследования и подтверждающих тестов

Lutz-Dettinger N., de Jaeger A., Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715–49.

искусственное дыхание с положительным давлением. Paco_2 повышается до 60 мм рт. ст. или выше (обычно дольше 10 мин) на фоне соответствующей оксигенации. Лабораторные тесты необходимы для установления причины комы и исключения токсических, метаболических, паралитических или седативных причин. ЭЭГ (с отсутствием электрической активности мозга), исследование перфузии мозга (контрастная ангиография четырех сосудов мозга

с отсутствием кровообращения в мозге) и мониторинг ВЧД могут помочь убедить родителей, что мозг их ребенка мертв и облегчить возможность получения донорских органов или согласия на прекращение реанимации. В качестве вспомогательных тестов проводят радионуклидную визуализацию, ультразвуковое доплеровское исследование, вызванные потенциалы ствола головного мозга и КТ с ксеноном. Если все перечисленные в табл. 129.11

предпосылки соблюдены, то по закону никаких подтверждающих тестов можно не проводить.

Смерть мозга эквивалентна сердечно-легочной смерти, и ребенок считается юридически мертвым, после того как смерть мозга констатирована по всем критериям. Это определение является очень важным для процесса получения органов, так как сердце, легкие, печень или кишки берут у донора, чье сердце еще бьется. Несмотря на увеличивающееся количество донорских органов в Соединенных Штатах, меньше 20% потенциальных доноров становятся донорами. В результате этого несколько тысяч потенциальных реципиентов ежегодно умирают, не дождавшись донорского органа.

Изъятие донорских органов (см. гл. 125). В США более 250 больниц предлагают трансплантаты крупных органов и по крайней мере 75 региональных организаций контролируют наличие органов и стараются подобрать подходящих доноров. Каждый большой город имеет такую организацию или сеть организаций. Количество центров детских трансплантатов значительно меньше.

Если поставлен диагноз смерти мозга и семья согласилась пожертвовать органы, следует связаться с сетью донорских организаций. Координатор по снабжению донорскими органами, как правило, берет на себя ответственность за процесс донорства, включая переговоры с семьей, организацию и материально-техническое обеспечение, оформление документов, проведение соответствующих лабораторных тестов, контакты с различными центрами трансплантации для организации изъятия органов, и проверяет списки реципиентов для выбора подходящего больного, которому наиболее срочно требуется тот или иной орган. Координатор может также информировать членов семьи о дальнейшей судьбе органа, что многим опечаленным семьям помогает справиться с горем. Многие донорские организации полностью финансируют изъятие и оплату органов.

ЛИТЕРАТУРА

- DuBois J. Non-heart beating organ donation: A defense of the required determination of death. *J Law Med Ethics* 1999; 27: 126–36.
- Flowers W. M., Jr. Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. *South Med J* 2000; 2: 203–6.
- Herdman R., Beauchamp T. L., Potts J. T. The Institute of Medicine's on non-heart beating organ transplantation. *Kennedy Inst Ethics J* 1998; 1: 89–90.

Lutz-Dettinger N., de Jaeger A., Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715–49.

Mejia R. E., Pollack M. M. Variability in brain death determination practices in children. *JAMA* 1995; 274: 550–3.

Pasquerella R., Smith S., Ladd R. Infants, the dead donor rule, and anencephalic organ donation: Should the rules be changed? *Med Law* 2001; 20: 417–23.

Staworn D., Lewison L., Marks J. et al. Brain death in pediatric intensive care unit patients: Incidence, primary diagnosis, and the clinical occurrence of Turner's triad. *Crit Care Med* 1994; 22: 1301–5.

Task Force for the Determination of Brain Death in Children. Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 1987; 80: 298–3.

Глава 130

Анестезия и периоперационное лечение

Рэндал С. Уетзел (Randall C. Wetzel)

Период времени непосредственно перед операцией, во время и после нее опасен для младенцев и детей. Сильнодействующие препараты используются для подавления физиологических реакций, чтобы не нанести угрожающей жизни травмы (например, во время операции). Анестезия необходима из гуманитарных соображений. Кроме того, правильное применение анестезии снижает летальность во время и после операции или других болезненных процедур и повышает выживаемость детей после хирургического вмешательства. В процессе операции анестезиолог отвечает не только за проведение аналгезии, но и за физиологическую и метаболическую стабильность больного (бокс 130.1).

Цели анестезии:

1. Аналгезия.
2. Амнезия и снижение уровня сознания.
3. Акинезия.
4. Поддержка физиологических процессов и гомеостаза в периоперационном периоде.

Для облегчения проведения анестезии собирается предварительный анестезиологический анамнез (бокс 130.1). В связи с высоким риском смертности и заболеваемости до и после операции необходима крайняя бдительность. Риск может увеличиться

◆ **Бокс 130.1.** Предварительный анестезиологический анамнез

Предыдущие случаи анестезии и хирургических операций у ребенка

Просмотреть записи анестезиолога о размерах дыхательного мешка и эндотрахеальной трубки, типе и размере примененного ларингоскопа, трудностях при ИВЛ с помощью дыхательного мешка или интубации; случаи гипертермии или ацидоза

Проблемы в перинатальном периоде (особенно важно для грудных детей)

Необходимость длительной госпитализации
Необходимость подачи дополнительного кислорода или интубации

Случаи апноэ или брадикардии

Другие основные заболевания и госпитализации

Семейный анамнез осложнений при анестезии, злокачественной гипертермии или дефиците псевдохолинэстеразы

Респираторные проблемы

Постоянное воздействие табачного дыма в окружающей среде

Обструктивная остановка дыхания, нерегулярность дыхания или цианоз (особенно у грудных детей до 6-месячного возраста)

Недавняя инфекция верхних дыхательных путей

Рецидивы инфекции дыхательных путей

Предшествующий ларинготрахеит (круп)

Астма или свистящее дыхание во время респираторной инфекции

Болезни сердца

Шумы

Аритмия

Физическая слабость

Синкопе

Цианоз

Проблемы ЖКТ

Рефлюкс и рвота

Трудности с кормлением

Бледный вид

Болезнь печени

Экзантема или воздействие инфекционных патогенов

Неврологические проблемы

Судороги

Задержанное развитие

Нервно-мышечные заболевания

Повышенное ВЧД

Гематологические проблемы

Анемия

Геморрагический диатез

Опухоль

Нарушение иммунной системы

Предыдущее переливание крови и реакция

Болезни почек

Почечная недостаточность, олигурия, анурия

Нарушения водно-электролитного баланса

Психосоциальные проблемы

Стресс после травмы

Токсикомания, курение, потребление алкоголя

Физическое или сексуальное жестокое обращение

Психические нарушения в семье

Предыдущее травмирование в связи с хирургическим или терапевтическим лечением

Психоз, беспокойство, депрессия

Гинекологические проблемы

Сексуальный анамнез (заболевания, передающиеся половым путем)

Возможность беременности

Применение медикаментов

Предыдущее лечение кортикостероидами

Аллергия

Медицинские препараты

Йод

Латексные продукты

Хирургические повязки

Пищевая аллергия (особенно к сое и яичному белку)

Состояние зубов (выпавшие или сломанные зубы)

Когда и что ребенок в последний раз ел (особенно в случаях принятия неотложных мер)

при наличии ряда болезней (табл. 130.1). Цель общей анестезии состоит в подавлении сознательного восприятия и физиологического ответа на болезненные стимулы и в обеспечении бессознательного состояния пациента.

Общая анестезия

Аналгезия (обезболивание)

Наркоз во время хирургической операции и при других процедурах играет важную роль в процессе лечения (бокс 130.2). Разработаны методы

обезболивания даже для наиболее тяжело больных грудных детей. Блокада физиологических ответов на болевые стимулы подавляет стресс и его многочисленные опасные физиологические и метаболические последствия. Реакция организма на боль и стресс служит стимулом развития ССВР, который увеличивает скорость катаболизма и физиологическую нестабильность и повышает летальность. Тем не менее применение соответствующих методов, таких как фентаниловый наркоз у новорожденных, снижает частоту брадикардии, гипотензии, ацидоза и гипогликемии после операции.

Таблица 130.1

Специфические детские болезни и осложнения при анестезии

Болезнь	Осложнения
Дыхательная система Астма	Во время операции возможен тяжелый спазм бронхов Пневмоторакс Необходима оптимальная предоперационная медикаментозная подготовка; может потребоваться введение кортикостероидов перед операцией
Ватрудненное дыхание	Могут потребоваться специальное оборудование и персонал Следует предвидеть возможность детей с признаками дизморфии или острой обструкции дыхательных путей как при эпиглоттите, ларинготрахеобронхите или наличии инородного тела Пациентам с синдромом Дауна может потребоваться оценка атлантозатылочного сустава Пациенты с несколькими заболеваниями подвержены особенно высокому риску
Бронхопупмональная дисплазия	Баротравма при вентиляции с положительным давлением Риск токсического воздействия кислорода и пневмоторакса
Муковисцидоз	Реактивность дыхательного пути, бронхорея Риск пневмоторакса, легочного кровотечения Ателектаз Доступ к легочному сердцу
Апноэ во сне	Исключить легочную гипертензию и легочное сердце Тщательное наблюдение в послеоперационном периоде на случай обструкции
Сердечные	Профилактическая терапия антибиотиками при подостром бактериальном эндокардите Использование воздушных фильтров; осторожное выведение воздуха из внутривенного устройства Знание действия различных анестетиков на гемодинамику при специфических нарушениях Оптимизация предварительной нагрузки и предупреждение повышенной вязкости крови у больных с цианозом Возможная необходимость до операции оценить функцию миокарда и сопротивление легочных сосудов Информация о функционировании кардиостимулятора и желудочкового устройства
Гематологические Сферовидноклеточная аномалия эритроцитов	Возможная необходимость простого или обменного переливания крови после определения Hb и HbS перед операцией Важно избегать ацидоза, гипоксемии, гипотермии, дегидратации и повышенной вязкости крови
Онкология	Оценка легких у пациентов, получавших блеомицин, бис-хлорэтил-нитрозомочевину, хлорэтил-циклогексил-нитрозомочевину, метотрексат или облучение грудной клетки Не применять высоких концентраций кислорода Оценка сердца у больных, получавших антрациклины; риск тяжелого поражения миокарда Угроза коагулопатии
Ревматологические	Ограничить подвижность височно-нижнечелюстного сустава, шейных позвонков, черпаловидных хрящей Необходима тщательная оценка до операции Возможны осложнения дыхательных путей
Желудочно-кишечные Пищевод, желудок Печень	Возможна регургитация, аспирация У пациентов с больной печенью высока летальность и заболеваемость Изменение метаболизма некоторых препаратов Возможна коагулопатия
Почки	Изменение электролитного и кислотно-основного состояния Изменение клиренса некоторых препаратов В отдельных случаях перед операцией необходим диализ Сукцинилхолин следует применять с крайней осторожностью и только в том случае, если по последним данным уровень калия в крови был в норме
Неврологические Судороги	Не применять анестетики, которые могут снизить пороговую величину Обеспечить максимальный контроль до операции Дооперационный уровень противосудорожных препаратов
Повышенное ВЧД	Исключать агенты, повышающие кровоснабжение мозга Исключать гиперкапнию

Окончание табл. 130.1

Болезнь	Осложнения
Нервно-мышечная болезнь	Исключать деполяризующие релаксанты; риск гиперкалиемии Риск злокачественной гипертермии
Задержка развития	Пациент может быть неконтактен во время индукции анестезии
Психическое заболевание	Ингибиторы моноаминоксидазы (или кокаин) могут взаимодействовать с меперидином, приводя к гипертермии и судорогам Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина могут индуцировать или угнетать различные ферменты печени, что может привести к изменению клиренса анестетиков Запрещенные препараты могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-легочный гомеостаз и усиливать эффект анестетиков
Эндокринные Диабет	Чрезвычайно высок риск нераспознанной гипогликемии во время операции; если введен инсулин, необходим контроль уровня глюкозы во время операции; нужно вводить глюкозу и инсулин с учетом состояния больного натощак и хирургического стресса
Кожные Ожоги	Затрудненное дыхание Риск рабдомиолиза и гиперкалиемии при применении сукцинилхолина Нарушение водного баланса Кровотечение Коагулопатия
Иммунологические	Ретровирусные препараты могут тормозить клиренс бензодиаземина При иммунодефиците необходим строгий контроль инфекций Могут потребоваться препараты крови, не содержащие ЦМВ, облучение или лейкоферез
Метаболические	Тщательный контроль гомеостаза глюкозы у грудных детей

Гипноз и амнезия

Подавление сознания (гипноз) и сознательной памяти (амнезия) являются ключевыми моментами педиатрической анестезии. Память о вызывающих боль, беспокойство и стресс ситуациях для детей так же физиологически и психологически опасна, как сами болезненные процедуры. Меры направлены на подавление страха и эмоциональной реакции на болезненные хирургические процедуры (аспирация костного мозга, люмбальная пункция) и безболезненные, но причиняющие беспокойство процедуры (МРТ, КТ). На эти случаи имеется много седативных препаратов, вызывающих успокоение, притупление памяти и амнезию (табл. 130.2). Аналгезия может сопровождаться подавлением сознания. Но изменение сознания могут вызвать снотворные или транквилизаторы без аналгезии; аналгезия и подавление сознания не являются синонимами. Аналогично возможна аналгезия (местная, спинномозговая или эпидуральная) без подавления сознания.

Седация индуцируется медикаментозными средствами и является состоянием, промежуточным между бодрствованием и общей анестезией (см. бокс 130.2). Общая анестезия притупляет или полностью подавляет важнейшие физиологические

рефлексы, среди которых главными являются защитные респираторные рефлексы — кашель, рвота и глотание. Кардиореспираторные рефлексы также притупляются, что может привести к угнетению дыхания и гемодинамическим нарушениям. При переходе от седации к общей анестезии происходит потеря активности дыхательных путей, защитных респираторных рефлексов и сердечно-сосудистой стабильности. При легкой (минимальной) седации рефлексы и активность дыхательных путей сохраняются. При глубокой седации эти рефлексы притупляются или утрачиваются (см. бокс 130.2). У детей адекватная седация может сопровождаться реальной или возможной утратой жизненно важных рефлексов. Необходимо, чтобы лица, проводящие наркоз, могли определить переход к глубокой седации и общей анестезии и были готовы, если нужно, обеспечить дыхание ребенка и провести СЛР.

Акинезия

Акинезия (отсутствие произвольных движений) необходима для создания безопасных идеальных условий для проведения углубленной, тщательной хирургической операции. Акинезия вызывается введением мышечных релаксантов (см. табл. 130.2). Эти агенты облегчают управление дыханием в пе-

◆ Бокс 130.2. Определение анестезиологического пособия

Контролируемое анестезиологическое пособие — это специальная анестезиологическая служба. Анестезиолог приглашается принять участие в пособии пациенту, которому предстоят диагностические или терапевтические процедуры.

Контролируемое анестезиологическое пособие включает все аспекты анестезиологии: предварительный визит, анестезия во время процедуры, анестезиологические меры после процедуры.

В процессе контролируемого анестезиологического пособия анестезиолог или член анестезиологической бригады вызывает ряд специфических медицинских услуг, которые могут включать часть или все перечисленные ниже услуги, но могут и не ограничиваться ими:

- Мониторинг жизненно важных признаков, поддержка дыхательного пути пациента, непрерывная оценка жизненных функций.

- Диагностика и лечение клинических проблем, возникающих во время процедуры.

- Введение седативных средств, анальгетиков, снотворных, анестезирующих агентов и других медикаментов для обеспечения безопасности и комфорта больного.

- Оказание других медицинских услуг для безопасного завершения процедуры.

- Анестезирующее пособие часто включает введение медикаментов, вызывающих потерю нормальных защитных рефлексов и потерю сознания. Понятие контролируемая анестезия относится к таким клиническим состояниям, при которых пациент сохраняет способность защищать свои дыхательные пути на протяжении большей части процедуры. Если продолжительное время пациент находится в бессознательном состоянии и/или утрачивает нормальные защитные рефлексы, это рассматривается как общая анестезия.

Тихая седация: введение транквилизаторов и/или анальгетиков, которые притупляют сознание, но при этом полностью сохраняются нормальные защитные рефлексы (кашель, рвотный, глотательный и гемодинамические).

Боковая седация: притупляет сознание, и нормальные защитные рефлексы, имеется высокий риск подавления защитных рефлексов (кашель, рвотный, глотательный и гемодинамические рефлексы).

Поверхностная анестезия: введение снотворных, транквилизаторов и анальгетиков, которые приводят к торможению нормальных защитных рефлексов.

Регионарная анестезия: блокада нервной системы (центральная, эпидуральная, спинномозговая, блокада периферических нервов, например блокада пальцевых нервов или плечевого сплетения), что обеспечивает анальгезию и тормозит местную двигательную активность. При регионарной анестезии пациент находится в полном сознании. Требуется специальная проверка. Детям часто дополнительно нужны транквилизаторы и седативные средства. Регионарная анестезия (например, каудальная эпидуральная блокада) используется в дополнение к общей анестезии и для обеспечения послеоперационной анальгезии.

Местная анестезия: обеспечивается местным введением соответствующего анестетика. Эта процедура не требует присутствия или участия анестезиолога, хотя он *может* оказать такую услугу.

Помощь анестезиолога: анестезиолог никоим образом не участвует в лечении ребенка.

периоперационном периоде у больных, находящихся в критическом состоянии. Отсутствие движений не означает нечувствительности к боли или амнезии, поэтому при нервно-мышечной блокаде проводят также анальгезию и седацию.

Физиологическая поддержка

Во время анестезии необходимы еще более строгий контроль и поддержание физиологического состояния организма. Седация и анестезия приводят к серьезным, потенциально угрожающим жизни последствиям (см. табл. 130.2 и бокс 130.2). Поэтому во время анестезии чрезвычайно важны поддержание адекватной сердечно-легочной функции, инфузионная терапия, контроль электролитов, терморегуляция и внимательное отношение ко всем аспектам здоровья ребенка.

Бдительность

Для обеспечения безопасного лечения до, во время и после операции необходимо постоянное внимание врачей, разбирающихся в изменениях физиологического состояния ребенка и осложнениях. Чтобы свести к минимуму риск в этом периоде, нужно тщательно исследовать состояние ребенка перед операцией.

Индукция общей анестезии

Задачей индукции общей анестезии является быстрое достижение хирургической стадии наркоза путем внутривенного или ингаляционного введения препаратов. Детям, которые слишком малы, чтобы перенести венепункцию для введения анестетиков, анестезию индуцируют ингаляцией летучих

Таблица 130.2

Препараты избирательного действия, используемые при анестезии

Препарат	Использование и примечания
Мышечные релаксанты	Используется для облегчения эндотрахеальной интубации и мышечной релаксации
Сукцинилхолина хлорид (дитилин, листенон) (СХ)	Деполаризующий миорелаксант быстрого и короткого действия У предрасположенных пациентов может вызвать злокачественную гипертермию Разрушается псевдохолинэстеразой крови, ее дефицит у некоторых пациентов может привести к пролонгации эффекта Фасцикуляции могут быть обусловлены немедленным повышением ВЧД и внутриглазного давления или послеоперационной болью в мышцах
Панкурония бромид, векурония бромид, цисатракурия безилат, D-тубокурарина хлорид (курарин)	Недеполаризующие миорелаксанты Эффект проявляется медленнее, чем у СХ, но длится дольше Панкурония бромид подавляет функцию блуждающего нерва, что может иметь преимущество у новорожденных, у которых высокий вагусный тонус Векурония бромид и рокурониум метаболизируются в печени и экскретируются в желчь Цисатракурия безилат метаболизируется холинэстеразой плазмы крови и поэтому имеет преимущество в случае пациентов с болезнью печени или почек; курарин способствует высвобождению гистамина, оказывает длительное действие
Снотворные Тиопентал	Используется для индукции бессознательного состояния Быстро вызывает сон, но не аналгезию Действие прекращается путем перераспределения, а не метаболизма Может вызвать гипотензию, так как подавляет миокард и расширяет сосуды Угнетает дыхание Высвобождает гистамин и у предрасположенных пациентов может вызвать бронхоспазм Повышает судорожный порог
Кетамин	Вызывает сон, аналгезию и амнезию Вызывает гиперсаливацию, его следует вводить вместе с средствами, подавляющими слюноотделение, такими как атропин и гликопирролат Может вызвать ларингоспазм Вызывает секрецию катехоламинов, тахикардию, расширение бронхов Повышает ВЧД и внутриглазное давление Снижает судорожный порог
Этомидат	Стабилизация сердечно-сосудистой системы без повышения ВЧД Может подавлять синтез кортикостероидов Вызывает миоклонус, может затруднить вспомогательную вентиляцию, инъекция болезненна
Пропофол	Быстро вызывает сон, амнезию, но не аналгезию Подобен пентоталу, может вызвать гипотензию Угнетает дыхание Может увеличить судорожный порог Широко используется в титруемых дозах для седации и вместе с местными анестетиками и короткодействующим опиатом применяется для процедур вне больницы Может устранить тошноту
Седативные средства — транквилизаторы Бензодиазепины	Вызывают седацию или сон в зависимости от дозы Могут вызвать антероградную, но не ретроградную амнезию Все повышают судорожный порог, разрушаются печенью, подавляют дыхание, особенно при введении с опиатами Часто вводятся для премедикации Инъекция диазепам может быть болезненной, его метаболиты активны Мидазолам можно вводить различным путем, имеет короткий период полувыведения Метаболиты лоразепам неактивны Седативное действие всех бензодиазепинов может быть отменено флумазенилом, но угнетение дыхания снимается не всегда
Аналгезирующие седативные средства Опиаты	«Золотой стандарт» для проведения аналгезии Могут подавлять дыхание Морфин и в меньшей степени гидроморфон могут стимулировать освобождение гистамина Синтетические опиаты фентанил, суфентанил и короткодействующий алфентанил в высоких дозах или при быстром введении могут вызывать ригидность грудной стенки; к ним быстро развивается толерантность. Эти три препарата особенно используются в сердечной хирургии, поскольку их применение ассоциируется с гемодинамической стабильностью

Окончание табл. 130.2

Препарат	Использование и примечания
	Ремифентанил является синтетическим опиатом ультракороткого действия и разрушается холинэстеразой плазмы крови; особенно может применяться в случаях, когда требуется глубокая седация и аналгезия наряду с возможностью периодической оценки неврологического статуса
Ингаляционные агенты Закись азота	В низкой концентрации вызывает амнезию и слабую аналгезию Имеется опасность гипоксической смеси, если концентрация кислорода не контролируется и не установлены превентивные механизмы безопасности
Сильные средства для ингаляции	«Полные анестетики» вызывают сон, аналгезию и амнезию Все являются депрессантами миокарда, а некоторые обладают сосудорасширяющим свойством Все могут индуцировать злокачественную гипертермию у предрасположенных пациентов Изофлуран и энфлуран являются фторированными эфирами и изомерами Энфлуран может снижать судорожный порог Галотан был «золотым стандартом» для ингаляционной индукции анестезии у детей, но новый препарат севофлуран также хорошо переносится, его действие быстрее начинается и быстрее заканчивается из-за низкой растворимости в крови Все в равных концентрациях расширяют бронхи Изофлуран, энфлуран и (особенно) десфлуран чаще вызывают ларингоспазм при индукции анестезии, чем галотан или севофлуран Галотан может вызвать острый молниеносный гепатит, но у детей это случается чрезвычайно редко

агентов. В операционной ребенка кладут на операционный стол, при этом часто присутствуют родители. До начала анестезии на ребенке закрепляют мониторы — пульсоксиметр, электроды электрокардиографа и (часто) манжету для определения АД. Затем на его лицо надевают наркозную маску, которая с высокой скоростью (5–7 л/мин) подает кислород, часто смешанный с закисью азота. Через 60–90 с вдыхания смеси закиси азота с кислородом наступает состояние эйфории. Теперь реакция дыхательных путей на ингаляционные анестетики притуплена и можно в ингаляционную газовую смесь ввести севофлуран или галотан. В течение 30–60 с у ребенка выключается сознание, но он продолжает самостоятельно дышать.

Теперь ребенок «спит», и родителей можно попросить уйти. Получив доступ к венам, начинают всесторонний мониторинг. Хирургический наркоз поддерживают спонтанной вентиляцией с помощью маски; однако это безопасно, если дыхательный путь надежен и открыт, желудок пустой и ребенку больше 6 мес. Если операция длится больше 1 ч, то анестезию обычно не проводят ингаляционным путем. Если операция продолжается меньше 1 ч или если хирургу нужен доступ к дыхательным путям (отоларингологическая процедура), необходимо защитить последние с помощью эндотрахеальной интубации. Хотя интубацию можно провести под глубоким ингаляционным наркозом с угнетением дыхания и торможением рефлексов кашля и рвотного, требуется полностью подавить рефлекс

дыхательного пути путем анестезии, по глубине очень близкой к той, которая индуцирует гемодинамическую нестабильность. После индукции анестезии и венепункции наркоз углубляют внутривенным введением препаратов. Для облегчения эндотрахеальной интубации внутривенно вводят недеполяризующие мышечные релаксанты с целью расслабления мышц. Сукцинилхолин применяют редко. После индукции паралича можно проводить прямую ларингоскопию и интубацию дыхательных путей. Правильное помещение ЭТГ подтверждается прямой ларингоскопией, определением выдыхаемого CO_2 , помутнением ЭЭТ и двусторонним равномерным шумом дыхания при вентиляции под положительным давлением.

После эндотрахеальной интубации может быть разрешена спонтанная вентиляция, если релаксанты не вводились или их действие кончилось; тем не менее обычно продолжают контролируемую ИВЛ. Когда ребенок находится под общим наркозом, подготовлен к операции, гемодинамически стабилен и обеспечено поддержание наркоза, можно приступать к хирургической операции.

Ингаляционные анестетики

Общую анестезию можно индуцировать и поддерживать ингаляционным или внутривенным путем. Ингаляционные анестетики включают галотан, энфлуран, изофлуран, севофлуран и десфлуран. Галотан — это прототипичный педиатрический ингаляционный анестетик; его использование уменьши-

лось после появления изофлурана и севофлурана. Энфлуран редко применяют у детей.

Минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) ингаляционного анестетика называется его альвеолярная концентрация, обеспечивающая достаточную глубину наркоза для проведения хирургической операции у 50% пациентов. В случае сильных ингаляционных агентов альвеолярная концентрация анестетика отражает его концентрацию в артериальной крови, перфузирующей мозг. Таким образом, величина МАК определяет его анестезирующую активность и аналогична ЭД₅₀ (1/2 эффективной дозы) препарата. МАК зависит от возраста, у недоношенных грудных детей она ниже, чем у доношенных, и снижается в период от младенческого до подросткового возраста. В подростковом возрасте МАК снова повышается, а после снижается. Ингаляционные анестетики плохо растворимы в крови, но быстро достигают равновесия между альвеолярным газом и кровью. Чем ниже растворимость анестетика в крови (низкий коэффициент распределения газа в крови), тем быстрее индукция анестезии и выход из нее. Севофлуран (0,69) и десфлуран (0,42) имеют более низкий коэффициент распределения газа в крови (в состоянии равновесия отношение концентрации анестетика в крови сравнимо с его концентрацией в альвеолярном газе), чем галотан (2,4).

Респираторные эффекты. К преимуществам ингаляционных анестетиков относятся быстрая индукция анестезии, быстрый выход из нее, удобный респираторный путь доставки и выведения анестетиков и их способность вызывать глубокую аналгезию и амнезию. Однако все ингаляционные анестетики раздражают дыхательные пути и в низких дозах могут вызвать ларингоспазм, а также в зависимости от дозы угнетают вентиляцию. Одна МАК анестетика подавляет минутную вентиляцию примерно на 25%, что приводит к уменьшению дыхательного объема и снижению частоты дыхания, а следовательно, к увеличению выдыхаемого CO₂ и РаСО₂. Одна МАК анестетика снижает также объем выдоха легких примерно на 30% ниже ФОЕ. При небольшом легочном объеме снижается эластичность легких, увеличивается общее легочное сопротивление, повышаются работа легких и внутрилегочное артериовенозное шунтирование и усиливается рестриктивный легочный процесс. Ингаляционные анестетики также сдвигают впра-

во кривую СО₂, тем самым частично снижая увеличение частоты вентиляции в минуту при повышении РаСО₂.

Ингаляционные анестетики могут индуцировать апноэ и гипоксию у недоношенных грудных детей и новорожденных, поэтому их не так часто применяют в этом случае. При общей анестезии всегда необходима эндотрахеальная интубация и контролируемая ИВЛ. Старшие дети во время коротких операций, если возможно, дышат спонтанно через маску или через введенную в гортань трубку без управляемой вентиляции. При снижении объема выдоха легких и усиленной работе дыхательных мышц всегда необходимо повышение напряжения кислорода во вдыхаемом воздухе.

Действие на сердечно-сосудистую систему. Ингаляционные анестетики снижают минутный объем сердца и вызывают расширение периферических сосудов, поэтому часто приводят к гипотензии, особенно у пациентов с гиповолемией. Гипотензивное действие более выражено у новорожденных, чем у старших детей и взрослых. Ингаляционные анестетики также частично подавляют реакцию барорецепторов и ЧСС. Одна МАК галотана снижает минутный объем сердца приблизительно на 25%. Фракция выброса снижается также примерно на 25%. При одной МАК галотана ЧСС часто увеличивается; однако повышение концентрации анестетика может вызвать брадикардию, и выраженная брадикардия во время анестезии указывает на передозировку анестетика. Галотан и родственные ингаляционные агенты увеличивают чувствительность сердца к катехоламинам, что может привести к аритмии. Кроме того, ингаляционные анестетики снижают вазомоторный ответ легких на гипоксию в легочной циркуляции, что вносит свой вклад в развитие гипоксемии во время анестезии.

Ингаляционные анестетики снижают снабжение кислородом. В периоперационном периоде катаболизм усиливается и потребность в кислороде возрастает. Поэтому возможно резкое несоответствие между потребностью в кислороде и его обеспечением. Отражением этого дисбаланса может быть метаболический ацидоз. В связи с подавляющим действием на сердечно-сосудистую систему применение ингаляционных анестетиков у недоношенных и новорожденных грудных детей ограничено, но они широко используются для индукции и поддержания наркоза у более старших детей.

Все ингаляционные анестетики вызывают расширение сосудов мозга, но галотан более активно, чем севофлуран или изофлуран. Поэтому у детей с повышенным ВЧД, нарушенной перфузией головного мозга или травмой головы, а также у новорожденных с риском внутрижелудочкового кровоизлияния галотан и другие ингаляционные агенты следует применять с крайней осторожностью. Хотя ингаляционные анестетики уменьшают потребление кислорода мозгом, они могут непропорционально снизить кровообращение и тем самым ухудшить снабжение мозга кислородом.

Специфические анестетики

Галотан. В настоящее время галотан вытесняется препаратами, которые более благоприятны для дыхания и быстрее индуцируют анестезию (см. выше и ниже). Широко известен галотановый гепатит, который, скорее всего, является результатом идиопатической, аллергической реакции на галотан. Частота легкого гепатита с повышением активности печеночных ферментов и желтухой или тяжелого с острым некрозом печени у взрослых составляет между 1:6000–1:35 000. У детей гепатит развивается намного реже, его частота составляет, по разным данным, 1:80 000 и 1:200 000. Нет особенных причин не применять галотан у детей с заболеванием печени.

Изофлуран поддерживает минутный объем сердца и перфузию мозга лучше, чем галотан, не вызывает гемодинамической нестабильности во время анестезии, он меньше подавляет дыхание, чем галотан. Изофлуран сильно раздражает дыхательные пути и недопустимо часто вызывает осложнения, такие как ларингоспазм. Выход из наркоза, индуцированного изофлураном, проходит гладко и быстрее, чем в случае галотана. Действие на мозговое кровообращение минимально, снабжение мозга кислородом не нарушается. Изофлуран не вызывает заболевания печени. Поскольку он не годится для индукции наркоза, в педиатрической анестезиологической практике он обычно используется для поддержания анестезии, индуцированной галотаном или севофлураном.

Севофлуран имеет низкий коэффициент распределения в крови, поэтому быстро достигается альвеолярное равновесие, он быстрее индуцирует анестезию. Он не вызывает значительного раздражения дыхательных путей, и введение в наркоз про-

текает мягче, чем в случае изофлурана, и быстрее, чем в случае галотана. Севофлуран оказывает более слабое гемодинамическое действие, чем галотан; профиль респираторных эффектов МАК у обоих анестетиков сходен. Выход из анестезии, индуцированной севофлураном, происходит достаточно быстро, однако часто наблюдается заметный делирий, особенно при плохом контроле боли. Галлюцинаторное помрачение сознания можно уменьшить предварительным введением мидазолама и адекватным использованием опиатных наркотиков, но они задерживают восстановление после анестезии.

Севофлуран применяется в основном для индукции ингаляционного наркоза у детей. Поскольку изофлуран дешевле и дает сходные с севофлураном физиологические эффекты, его используют для поддержания анестезии. Продуктом обмена севофлурана является свободный фтор, который может повредить почки, поэтому FDA ограничило применение севофлурана до уровня ниже 2 МАК, при этом желательно, чтобы скорость подачи свежего газа превышала 2 л/мин.

Десфлуран. Коэффициент распределения десфлурана в крови (0,42) ниже, чем у остальных, обычно используемых анестетиков. Вполне предсказуемо, что индукция анестезии десфлураном и выход из нее будут проходить быстро. К сожалению, он очень сильно раздражает дыхательные пути, вызывает кашель, задержку дыхания и ларингоспазм во время введения в наркоз и поэтому не годится для индукции анестезии.

Закись азота (N₂O). Закись азота — это безвкусный, бесцветный, не имеющий запаха газ, обладающий сильным анальгезирующим свойством. Он вызывает состояние эйфории (веселящий газ). МАК закиси азота выше 1, поэтому она не годится в качестве единственного, поддерживающего анестезию агента. Тем не менее закись азота вызывает мало осложнений и практически не влияет на гемодинамические и респираторные показатели. Обычно для поддержания анестезии используют ингаляционную газовую смесь, содержащую 70% закиси азота и 30% кислорода, в которую добавляют ингаляционный анестетик, или же усиливают анальгезию опиатным или снотворным препаратом. Закись азота имеет низкий коэффициент распределения в крови (0,47), поэтому быстро достигается альвеолярное равновесие. Введение в наркоз и выход из него происходят достаточно быстро.

Делириозный эффект закиси азота подозревается при усиленной послеоперационной рвоте, а при длительном применении (в течение нескольких дней) закись азота подавляет костный мозг. Данные о нежелательных последствиях применения закиси азота в рутинной детской анестезии отсутствуют. Закись азота обладает сильным анальгезирующим свойством, ее можно безопасно использовать в смеси, содержащей по 50% закиси азота и кислорода (энтонокс), в акушерстве и ОНП. Хотя такая комбинация кажется безопасной, она усиливает угнетение дыхания наркотиками, а ее применение в комбинации с другими седативными, снотворными или наркотическими агентами требует очень строгого контроля, поскольку может привести к общей анестезии.

Анестетики для внутривенного введения

Анестезию можно индуцировать и поддерживать путем струйной или непрерывной инфузии анестезирующих агентов. К анестетикам для внутривенного введения относятся барбитураты, наркотики, бензодиазепины и другие препараты, например кетамин. Анестетики для внутривенного введения индуцируют анестезию быстрее ингаляционных и вызывают меньше осложнений. С другой стороны, для их введения нужна венепункция и, если готового доступа к венам нет, может быть предпочтительнее воспользоваться ингаляционной индукцией. Если ребенка привозят в операционную комнату с уже готовым доступом к венам, то рутинно используется внутривенная индукция анестезии, поскольку таким путем анестезия достигается быстро и с меньшими гемодинамическими и сердечно-легочными нарушениями. Но все внутривенные агенты влияют на сердце и дыхание. Единственное исключение, возможно, составляет кетамин, который в низкой дозе стимулирует секрецию катехоламинов, поддерживающих работу сердца и АД.

Барбитураты. Из барбитуратов наиболее часто для внутривенной индукции анестезии используется тиопентал натрия. Этот препарат угнетает дыхание, вызывает апноэ и у пациентов с гиповолемией может вызвать гипотензию. Обычно он слабо влияет на функцию миокарда и годится для индукции анестезии у здоровых детей с эуволемией. Введение 3–5 мг/кг тиопентала, как правило, в течение нескольких секунд приводит к выключению сознания на 5–10 мин. В то же время барбитураты не оказывают анальгезирующего действия.

После внутривенного введения тиопентала натрия для поддержания анестезии вводят бензодиазепины, наркотики для внутривенного введения или ингаляционные анестетики.

Для седации у детей широко используется пентобарбитал, внутривенное введение которого выключает сознание. Он также сильно угнетает дыхание, особенно в комбинации с наркотиками или бензодиазепинами. Пентобарбитал вызывает длительный эффект. Это не обезболивающий агент, и для проведения болезненных процедур требуется дополнительная анальгезия. Пентобарбитал вызывает длительные седацию и сон, в это время можно проводить безболезненные процедуры. Высокая активность и длительность действия затрудняют дозирование пентобарбитала. Это не идеальное средство седации на время коротких или болезненных процедур.

Еще одним агентом для внутривенного введения является натрия метогекситал (бриетал). Он не очень отличается от тиопентала натрия и обладает сходным действием на дыхание.

Пропофол — наиболее широко применяемый агент быстрого действия для внутривенного наркоза у детей. В дозе 2–3 мг/кг пропофол в меньшей степени, чем тиопентал, угнетает дыхание, но вызывает гипотензию. При инъекции он может вызывать жжение и зуд, дети часто отстраняются или иначе реагируют на укол. После индукции анестезии пропофол используют для поддержания сна и амнезии, его можно применять в качестве единственного анестезирующего агента (мононаркоз) при безболезненных процедурах, таких как КТ, МРТ или радиотерапия. В комбинации с наркотиками он обеспечивает отличную кратковременную анестезию, например, при люмбальной пункции и аспирации костного мозга. Пропофол вызывает общую анестезию, частично подавляет дыхательные рефлексы, дыхание и гемодинамические функции, его нельзя считать средством седации. Хотя при действии пропофола могут сохраниться гемодинамическая стабильность и самостоятельное дыхание, его применение у детей до 12 лет при необходимости продолжительной седации более нескольких часов или в течение нескольких дней может привести к гемодинамическому коллапсу, метаболическому ацидозу, сердечной недостаточности, глубокому шоку и летальному исходу. Его применение у тяжелобольных детей для длительной (>12 ч) седации противопоказано.

Кетамин быстро индуцирует общую анестезию, его эффект при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг длится в течение 15–30 мин. Он вызывает мало побочных эффектов и может поддерживать адекватные минутный объем сердца и АД. Кетамин эффективен также при внутримышечном, подкожном и даже пероральном введении, но в этих случаях его дозу надо увеличивать. Кетамин не только снотворное, обеспечивающее угнетение или выключение сознания, но и анальгезирующий агент, который при внутривенном введении один может обеспечить общую анестезию. При низких дозах кетамина рефлексы дыхательных путей и спонтанное дыхание могут сохраняться, но при более высокой дозе происходят потеря эти рефлексов, апноэ и подавление дыхания. Кетамин не предотвращает аспирации содержимого желудка во время глубокого сна. Внутривенное введение кетамина полезно для индукции общей анестезии при проведении кратковременных процедур.

Кетамин вызывает беспокойный сон и галлюцинации сразу после выхода из наркоза или спустя даже несколько недель, что наблюдается у 30–50% взрослых и 5–10% детей препубертатного возраста. Премедикация бензодиазепином, таким как мидазолам, значительно снижает психическое возбуждение, и детям, получающим кетамин, обычно дают его. Кроме того, кетамин сильно увеличивает бронхиальную секрецию. В качестве высушивающего агента перед кетамином вводят атропин или гликопирролат.

Кетамин является бронходилататором, поэтому используется для седации больных астмой и других больных в ОДИТ. Кетамин повышает ВЧД и поэтому не показан больным с нарушением мозгового кровообращения. Кетамин может увеличивать потребление кислорода миокардом, его нужно с осторожностью применять больным с нарушением снабжения миокарда кислородом или с обструкцией выносящего тракта правого желудочка сердца.

Наркотики являются превосходными анальгетическими средствами, которые обеспечивают обезболивание во время процедур и после них (см. гл. 131). Большие дозы морфина в комбинации с азотом обеспечивают адекватную анальгезию во время болезненных процедур и хирургических операций. Наркотические препараты подавляют реакцию CO_2 , могут вызвать апноэ и угнетение дыхания. Введение морфина часто приводит к гипотензии и бронхоспазму из-за высвобождения гистамина, его нужно осторожно назначать детям с астмой. Морфин оказывает длительное действие. При введении в эквивалентных дозах в расчете на килограмм массы тела он в большей степени накапливается в крови новорожденных, чем в крови старших детей и взрослых; его концентрация в плазме крови новорожденных примерно в 3 раза выше, чем у взрослых. Это объясняется значительно большим периодом полувыведения морфина у детей (14 ч), чем у взрослых (2 ч). Из-за продолжительной активности и индуцируемых гемодинамических нарушений морфин вытеснен в основном синтетическими наркотиками фентанилового класса.

Фентанил — эффективное болеутоляющее и седативное средство короткого действия, которое применяется во время болезненных процедур и обеспечивает более стабильное гемодинамическое состояние, чем морфин. В дозах, вызывающих одинаковый обезболивающий эффект, все наркотики в равной степени угнетают дыхание. Другие анестезирующие агенты усиливают это угнетение, будь то ингаляционные анестетики, барбитураты для внутривенного введения или бензодиазепины.

При введении фентанила в дозе 30–50 мкг/кг не наблюдается аномальной гемодинамической реакции на хирургическую операцию и обеспечиваются стабильные условия для нее. Эффективные анальгезия и анестезия достигаются при внутривенном струйном введении фентанила в дозе 2–3 мкг/кг и последующей его непрерывной инфузии со скоростью 1–3 мкг/кг/ч. Гемодинамический эффект может быть ослаблен или полностью блокирован с помощью азотистых наркотических анестетиков, но при этом мышечный тонус может остаться высоким и возможны спонтанные движения. При этой анестезии обычно применяют недеполяризующий миорелаксант, а если больному предстоят экстубация и восстановление самостоятельной вентиляции, миорелаксант исключают.

В последнее время начинают использоваться другие синтетические наркотики — суфентанил, алфентанил и ремифентанил, но наиболее часто применяется фентанил. Показания к применению этих синтетических наркотиков определяются их различающейся активностью и фармакокинетикой. Суфентанил и алфентанил используются при сердечной анестезии, но по активности они отличаются от фентанила. Алфентанил чаще вызывает мышечную ригидность, конвульсии и более длительное

угнетение дыхания, чем фентанил, поэтому его не применяют у детей.

Ремифентанил отличается очень быстрым началом и окончанием действия. Его введение со скоростью 0,25 мкг/кг/мин может поддерживать хирургическую стадию наркоза. Его короткий период полувыведения и быстрый выход из наркоза выгодны в случаях оказания быстрой, неотложной помощи. К сожалению, при быстром выходе из наркоза после процедур или операции появляется боль, необходима аналгезия часто с применением наркотиков, что аннулирует преимущества короткодействующего наркоза. Ремифентанил может найти применение для быстрого углубления наркоза, особенно при болезненных травмах или при необходимости быстрой индукции аналгезии. Однако это сильный респираторный депрессант, не обеспечивающий обезболивания после окончания процедуры, что ограничивает его применение.

Бензодиазепины вызывают сон, седацию и амнезию и обладают противосудорожным свойством. В более высоких дозах они угнетают дыхание и вызывают апноэ; в отношении угнетения дыхания они действуют синергично с наркотиками и барбитуратами. Седативное действие бензодиазепинов основано на торможении стимулируемых нервной системой рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов).

Во время наркоза детям наиболее часто применяют мидазолам. Это короткодействующий водорастворимый препарат, внутривенное введение которого безболезненно. Мидазолам обладает сильным снотворным, седативным и противосудорожным свойствами, в 4 раза превышающими эффект диазепам. В дозе 0,15 мг/кг мидазолам не влияет на частоту дыхания, сердцебиение и АД и оказывает прекрасное седативное действие перед операцией, которое часто сопровождается амнезией. Его можно давать внутрь, вводить назально, ректально, внутривенно или внутримышечно. Внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сладком, душистом сиропе мидазолам действует успокаивающе на 90% детей. Хотя в этих дозах мидазолам не действует на гемодинамику и оксигенацию и не угнетает дыхания, но если он используется как единственный агент, у детей часто происходит потеря чувства равновесия, затуманивается зрение и, очень редко, наступает дисфория. Ребенка после воздействия мидазолама нельзя оставлять без внимания, его ходьба небез-

опасна. Большинству детей после премедикации мидазоламом внутрь быстро надевают ингаляционную маску для наркоза.

Осложнения во время индукции анестезии

В периоде между полным пробуждением, когда у ребенка восстанавливаются респираторные рефлексы, и общей анестезией с полной потерей контроля много трудностей. При введении в наркоз хотя и редко, но возможны ларинго- и бронхоспазм, рвота, аспирация содержимого желудка и последующий аспирационный пневмонит. Возможность рвоты и аспирации диктует необходимость предварительного очищения желудка (ничего не давать внутрь) и быстрой индукции наркоза.

Наиболее частым осложнением является ларингоспазм. В процессе введения в наркоз, особенно ингаляционный, у ребенка возможно возбуждение. В это время усиливаются дыхательные рефлексы, которые могут привести к кашлю, рвоте и ларинго- или бронхоспазму. Ларингоспазм — это рефлекторное закрытие гортани, в результате чего ребенок не может самостоятельно дышать и становится невозможна ИВЛ. Можно наблюдать усиленные попытки ребенка вдохнуть воздух через закрытую голосовую щель, что приводит к накоплению значительного отрицательного внутригрудного давления, нарушению сердечно-сосудистой функции и риску постобструктивного отека легких. Продолжительный ларингоспазм может вызвать гипоксию. Во время индукции анестезии ларингоспазм случается у 2% детей до 9 лет и у 50% более старших пациентов. При инфекции верхних дыхательных путей, присутствующей в данный момент или недавно перенесенной, ларингоспазм наблюдается в 2 раза чаще. Пассивное курение (вдыхание табачного дыма из окружающей среды, когда курят родители) повышает риск ларингоспазма в 10 раз и еще больше, если курит мать ребенка.

Ларингоспазм в процессе индукции анестезии можно снять углублением наркоза, вводя анестетики внутривенно или ингаляционно (хотя при закрытой голосовой щели дальнейшее введение ингаляционных анестетиков становится невозможным). Релаксация мышц ослабляет ларингоспазм, и в острой ситуации можно ввести сукцинилхолин. Постоянное положительное давление в дыхательных путях, создаваемое специалистом по искусственному дыханию, способствует раскры-

тию мягких тканей ротоглотки и может облегчить спазм. Ларингоспазм возможен и вследствие возбуждения пациента в процессе выхода из глубокого наркоза к полному пробуждению.

Бронхоспазм во время введения в наркоз возникает либо в ответ на высвобождение гистамина, секрецию которого стимулируют многие анестетики, либо на стадии сильного возбуждения; особенно часто он наблюдается у детей с астмой. Эндотрахеальная интубация во время индукции анестезии также может вызвать бронхоспазм. У детей с реактивным заболеванием дыхательных путей бронхоспазм, обусловленный интубацией, может привести к тяжелой, угрожающей жизни гипоксемии и невозможности ИВЛ. При применении высвобождающих гистамин анестетиков возможны полная обструкция дыхательных путей, дыхательная недостаточность и остановка сердца. Табачный дым в окружающей среде также является фактором риска.

Другие связанные с легкими проблемы при введении в наркоз включают массивный ателектаз с гипоксемией, нарушение вентиляции, перфузии и гипоксическое сужение сосудов в легких, увеличение секрета дыхательных путей при снижении активности реснитчатого эпителия бронхов. Гиперсекреция предотвращается средствами, подавляющими слюноотделение, обычно атропином. Более новые ингаляционные препараты обладают меньшей секретогенной активностью, и премедикация атропином стала реже использоваться, но она, возможно, нужна при применении кетамина.

Гемодинамические осложнения включают гипотензию, которая может быть тяжелой у пациентов с гиповолемией, снижение функции миокарда, особенно у больных с болезнями сердца, тахикардию и сердечную аритмию. Ингаляционные анестетики повышают чувствительность миокарда к циркулирующим катехоламинам, секреция которых резко возрастает при индукции анестезии и возбуждении.

Присутствие родителей во время введения в наркоз

Родители могут пожелать быть со своим ребенком во время введения в наркоз. Отнятие перепуганного ребенка из успокаивающих объятий родителей является стрессом для ребенка, родителей и ухаживающих за ребенком. Если не удастся спокойно удалить родителей, несмотря на предварительную

психологическую подготовку и изменение поведения ребенка, включая образовательные меры, привыкание к виду операционной комнаты или с помощью премедикации бензодиазепином либо барбитуратами, тогда, возможно, надо разрешить родителям остаться с ребенком, пока не будет индуцирована общая анестезия. Премедикация бензодиазепином гораздо чаще обеспечивает спокойные условия для гладкого введения в наркоз, чем присутствие родителей без премедикации. Если ребенок находится в руках опытного анестезиолога, то присутствие родителей может заменить премедикацию, однако оно не гарантирует гладкого проведения наркоза. Присутствие родителей не облегчает выход ребенка из наркоза, не влияет на послеоперационные осложнения или поведенческие реакции и не имеет никаких преимуществ перед седативной премедикацией, например применением мидазолама внутрь.

Период поддержания наркоза

Период поддержания анестезии включает время между введением в наркоз и выходом из него. Ребенок должен спать, не чувствовать боли, не должно быть ни моторных, ни гемодинамических реакций на болевые стимулы, должен поддерживаться гомеостаз. Ребенок находится в коматозном состоянии, защитные рефлексы дыхательных путей отсутствуют, дыхание не угнетено, он получает препараты, подавляющие гемодинамические неадаптивные реакции. Ребенок подвергается хирургической травме, возможны потеря крови и связанный с этим значительные потери жидкости (из интерстициального пространства), снижение внутрисосудистого объема и гипотермия.

Наркоз обычно поддерживают закистью азота, ингаляционным анестетиком, таким как изофлуран, и наркотиками с целью обеспечить обезболивание во время операции, усилить и углубить анестезию и для послеоперационной аналгезии. Бензодиазепин вводят во время премедикации или во время операции для обеспечения сна и амнезии. Недеполяризующие миорелаксанты (векурония или рокурония бромид) обеспечивают фармакологическое поддержание анестезии. Их вводят непрерывно ингаляционным путем или же внутривенно непрерывно или струйно.

Во время поддержания наркоза ребенок может дышать либо самостоятельно, либо через наркоз-

ную маску или ЭЭТ, либо находится на ИВЛ. Все агенты, индуцирующие общий наркоз, снижают объем выдоха легких до уровня, как правило, ниже ФОЕ, при этом повышается конечная емкость легких и увеличивается внутрилегочное шунтирование. Без дополнительной оксигенации возможно развитие гипоксии. К этим эффектам добавляется действие респираторных депрессантов и подавление реакции на CO_2 . В связи с этим считается, что если действие анестетиков продолжается более 1 ч, то необходима эндотрахеальная интубация и вентиляция под положительным давлением. Самостоятельное дыхание возможно при длительных процедурах; однако, если операция проводится в области, прилегающей к дыхательным путям, то у маленьких детей их следует защитить с помощью эндотрахеальной интубации.

В свое время для облегчения эндотрахеальной интубации мышечную релаксацию осуществляли с помощью сукцинилхолина. Однако сукцинилхлин вызывает много нежелательных эффектов, его применение связано с послеоперационной болью (мышечная боль), гиперкалиемией, повышением внутричерепного, внутриглазного и внутрижелудочного давления, злокачественной гипертермией, миоглобинурией и повреждением почек. Сукцинилхлин иногда используют для быстрого устранения ларингоспазма. Интубация дыхательного пути облегчается недеполяризующими мышечными релаксантами короткого действия; для операций, продолжающихся более 40 мин, подходят векурония и алкурония бромид. После интубации следует решить, нужно ли поддерживать расслабление мышц для облегчения операции или же позволить пациенту дышать самостоятельно. На практике часто недеполяризующий мышечный релаксант используют в течение продолжительного времени, однако возможно его участие в послеоперационных респираторных осложнениях.

Крайне необходимо во время анестезии терморегуляция. Неподвижность и угнетение дрожания затрудняют термогенез, при том что работают все механизмы потери тепла: конвекция, излучение, испарение и проводимость. Вдыхаемый воздух должен быть влажным и теплым. Часто используют дополнительные согревающие устройства, такие как обогреватель модели BAIR hugger. Препараты, вызывающие общий наркоз, увеличивают межпороговый интервал (минимальное изменение температуры тела, приводящее к симпатическому отве-

ту, обычно составляет $0,3^\circ\text{C}$). Хотя температурная чувствительность может оставаться нормальной, вегетативная реакция на гипотермию не запускается. Анестетики вызывают вазопарез и этим еще более ухудшают термогенез и увеличивают потерю тепла. У новорожденных ингаляционные анестетики тормозят недрожательный термогенез в бурой жировой ткани, подвергая их еще большему риску гипотермии.

Мониторинг во время операции

Рутинный мониторинг включает запись ЭКГ в грудных отведениях и в отведениях от конечностей, которая регистрирует частоту и ритм сердечных сокращений и депрессию сегмента ST. Также рутинны пульсоксиметрия и контроль выдыхаемого CO_2 . Постоянно измеряется фракция выдыхаемого кислорода. Непрерывно контролируется содержание паров анестетика во вдыхаемой (и выдыхаемой) газовой смеси, а также смесь кислорода, воздуха и закиси азота с помощью ротаметра или с помощью прямого измерения вдыхаемой газовой смеси и цифрового дисплея. Во время операции можно контролировать частоту дыхания, ДО и механику дыхания (эластичность и сопротивление). Обязателен мониторинг АД, систолического, диастолического и среднего. Это можно проводить с помощью УЗИ/доплеровского исследования или пневматических методов.

Поддержание водного баланса во время хирургической операции и наркоза

Поддержание водного баланса во время операции и наркоза отличается от его поддержания в нормальном состоянии покоя. У пациентов, находящихся в бессознательном и неподвижном состоянии, утрачиваются механизмы венозного насоса и происходит венозный застой на периферии. Анестетики вызывают расширение сосудов, у пациента развивается относительная гиповолемия. После индукции наркоза для поддержания адекватных перфузии, оксигенации тканей, диуреза и АД часто требуется увеличить внутрисосудистый объем с помощью инфузии изотонического солевого раствора (физиологический или раствор Рингера с лактатом). Во время хирургической операции может усилиться ответ вегетативной нервной системы как часть реакции на хирургический стресс, что приводит к сужению сосудов и сокращению внутрисосудистого объема, диурезу, а также к умень-

шению внутрисосудистого объема за счет потери крови и потери жидкости из интерстициального пространства вследствие воспалительного ответа на стресс. Нарушение распределения кровотока в почках и секреции АДГ еще больше осложняет регуляцию внутрисосудистого объема.

В связи с тем что операция проводится натощак, возможна гипогликемия, грудным и маленьким детям рекомендуется вводить изотонические растворы, содержащие 5% глюкозу. Но поскольку во время искусственного кровообращения, нейрохирургических операций и других ситуаций, при которых возможно повреждение ЦНС, могут развиваться гипергликемия или неврологические нарушения, а гипогликемия у детей после неонатального периода развивается редко, то рутинное применение содержащих глюкозу растворов сомнительно. У новорожденных мониторинг содержания глюкозы во время и после анестезии обязателен. Более старшим, нормально питающимся детям достаточно вводить изотонические солевые растворы. Если дети находятся на парентеральном питании и им постоянно вводят раствор с высоким (>10%) содержанием глюкозы, то после прекращения введения этих растворов гипогликемия не разовьется.

Поддержание водного баланса во время операции включает: 1) постоянную инфузию жидкости и замещение дефицита жидкости, пока ребенок ничего не получает внутрь; 2) замещение потери жидкости из интерстициального пространства и 3) замещение единовременных потерь жидкости (кровотечение). Грудным детям вводят содержащие глюкозу изотонические жидкости, типа D₅W (5% раствор глюкозы) с 0,25-NS, или изотонические кристаллоидные растворы. Руководство для определения дефицита жидкости и ее потребности для поддержания водного баланса приведено в табл. 130.3. Замещение дефицита жидкости следует проводить в течение первых 2 или 3 ч операции. Дефицит жидкости у детей обычно рассчитывается как произведение количества часов, в течение которых ребенок ничего не получал внутрь, на скорость введения жидкости. 50% необходимого количества жидкости вводят в течение первого часа и по 25% этого количества вводят в последующие 2 ч. Если на ранней стадии анестезии развивается гипотензия или тахикардия, замещение дефицита жидкости надо ускорить. Дефицит жидкости восполняется изотоническими кристаллоидными растворами.

Таблица 130.3

Интраоперационное замещение жидкости детям

Количество жидкости	Масса тела
4 мл/кг/ч	1–10 кг
2 мл/кг/ч	10–20 кг
1 мл/кг/ч	На 1 кг свыше 20 кг
Пример: ребенку с массой тела 22 кг требуется $(4 \times 10) + (2 \times 10) + (1 \times 2) = 62$ мл/ч.	

Потерю интерстициальной жидкости замещают изотоническими солевыми растворами. При продолжительной операции, например, на брюшной или грудной полости, когда возможна большая потеря жидкости вследствие испарения, а также из интерстициального пространства, жидкость обычно вводят внутривенно со скоростью 8–10 мл/кг/ч. Во время коротких операций, таких как герниорафия, пилоромиотомия и др., жидкость вводят со скоростью 3–5 мл/ч для замещения ее потерь из интерстициального пространства. Даже при операции на конечностях, когда потеря интерстициальной жидкости минимальна, для ее замещения рекомендуется вводить дополнительные 1–2 мл/кг/ч.

Кристаллоиды вводят в случае потери крови из расчета 3 мл кристаллоида на 1 мл потерянной крови. Это количество можно уменьшить, если кровь замещают эритроцитной массой или цельной кровью из расчета 1 мл на 1 мл. Использование альбумина или другого подходящего коллоида, например свежезамороженной плазмы в неонатальной хирургии, также снижает количество кристаллоида для замещения потери крови. При необходимости трансфузии больших объемов во время поддержания наркоза кровь или кристаллоидные растворы следует подогревать во избежание гипотермии.

От адекватной инфузионной терапии во время операции зависят гемодинамический статус, функция почек, перфузия головного мозга, терморегуляция и сердечно-сосудистая функция. При обширных операциях, вызывающих системную воспалительную реакцию, обычно утрачивается целостность капиллярной системы и теряется интерстициальная жидкость. Тканевый отек после операции является результатом хирургического стресса и возникает независимо от замещения внутрисосудистого объема. Неспособность заместить потерю интерстициальной жидкости и восстановить внутрисосудистый объем приводит к гипотензии, шоку, ацидемии, почечной недостаточности, еще

более усиливает системную воспалительную реакцию и усугубляет физиологические нарушения.

Восстановление после наркоза

Восстановление после наркоза включает выход из него и восстановление после операции и наркоза. Выход из наркоза включает физиологическую реакцию на снижение глубины анестезии по мере возвращения сознания. В это время действие анестетиков снижается и увеличиваются реакция на стресс, физиологические и психологические реакции на болевой стимул, возбуждение и беспокойство. Осознанное восприятие боли может привести к физиологическим реакциям во время выхода из наркоза. Возобновляются нормальные физиологические функции, такие как самостоятельное дыхание и гемодинамические. Обычно у ребенка еще до того, как он покинет операционную, полностью восстанавливаются сознание, респираторные рефлексы и дыхательные пути, действие мышечных релаксантов прекращается, он способен выполнять простые команды. Если ребенка планируют направить в ОДИТ или по хирургическим соображениям решают продолжить ИВЛ в послеоперационном периоде, то его оставляют под действием анальгетиков и седативных препаратов. В идеале выход из наркоза должен происходить как можно быстрее, пока еще сохраняется действие анальгезии и транквилизаторов, и в это время должна восстановиться работа сердца и легких. Ингаляционные анестетики быстро удаляются из организма путем вентиляции, действие мышечных релаксантов может прекратиться, но действие наркотиков, бензодиазепинов и внутривенных спотворных может еще продолжаться.

Возможна совершенно достаточная общая анестезия с помощью короткодействующих наркотиков (ремифентанил), короткодействующих мышечных релаксантов (рокуроний) и ингаляционного наркоза. Действие всех этих агентов прекращается в течение 5–10 мин. Но это не всегда хорошо, потому что анальгезия может оказаться недостаточной для преодоления послеоперационной боли и ребенок может очнуться в незнакомой обстановке.

Во время выхода ребенка из наркоза нужно принять решение о том, следует ли остановить действие мышечных релаксантов. Эффект недеполяризующих релаксантов длительного действия (векурония и панкурония) можно блокировать не-

остигмином, ингибитором ацетилхолинэстеразы. Часто вместе с ингибиторами ацетилхолинэстеразы вводят атропин или гликопирролат, чтобы предотвратить брадикардию, к которой дети особенно предрасположены. Если после операции ребенок слаб или у него угнетено дыхание, можно продлить нервно-мышечную блокаду.

Отделение лечения после наркоза (ОЛПН)

В ОЛПН ребенка наблюдают до полного восстановления после наркоза. Родителям разрешается быть вместе с ребенком. Основными признаками восстановления являются возобновление самостоятельного дыхания, насыщение артериальной крови кислородом свыше 95% и гемодинамическая стабильность. Перед выпиской из ОЛПН ребенок должен стать бодрым, реактивным и нормально ориентироваться в окружающей обстановке. Длительность пребывания в ОЛПН зависит от того, куда ребенка направят после выписки — в стационарное отделение, ОДИТ, учреждение для восстановления после лечения или прямо домой. Выписка зависит от общего функционального состояния ребенка, не только физиологического, но и поведенческого, а также от адекватности анальгезии и контроля послеоперационной рвоты и тошноты. Имеется несколько систем количественных показателей для определения состояния ребенка, достаточного для выписки из ОДИТ (табл. 130.4).

Таблица 130.4

Бальная система оценки восстановления

Бальная система восстановления Aldrete	Для выписки должно быть > 9 баллов
Активность — произвольная или по команде	
Подвижность четырех конечностей	2
Подвижность двух конечностей	1
Нет подвижности	0
Дыхание	
Глубокое дыхание, кашель, плач	2
Одышка или поверхностное дыхание	1
Апноэ	0
АД	
В пределах 20% от давления до наркоза	2
В пределах 20–50% от давления до наркоза	1
Выше 50% максимального давления до наркоза	0

Окончание табл. 130.4

Цвет кожи	
Розовый	2
Бледный, покрыта пятнами, темный	1
Синюшный	0
Сознание	
Полное сознание, реагирует	2
Просыпается при стимуляции	1
Не реагирует	0
Система восстановления Steward	Для выписки должно быть 6 баллов
Активность	
Целенаправленные движения конечностей	2
Нецеленаправленные движения	1
Неподвижен	0
Сознание	
Бодрствует	2
Реагирует	1
Не реагирует	0
Дыхательные пути	
Кашель или крик по команде	2
Открыты	1
Требуется поддержка	0

Осложнения в ОЛНП

Угнетение дыхания. Долгий выход из наркоза и угнетение дыхания могут быть следствием действия опиатов или неадекватного торможения нервно-мышечных блокаторов. Боль может привести к значительной гиповентиляции, особенно после операции на грудной или брюшной полости. При гиповентиляции ингаляционные анестетики медленно выводятся из организма, что также задерживает выход из наркоза. Гипотермия, особенно у новорожденных, замедляет обмен веществ и выведение анестетиков и усиливает нервно-мышечную блокаду. Если дыхание сильно подавлено, возможно оральное поддержание дыхательных путей. При очень тяжелом подавлении дыхания показана эндотрахеальная интубация и ИВЛ.

Только в редких случаях, когда дыхание угнетено действием наркотиков, их эффект снимают налоксоном. Налоксон устраняет не только угнетение дыхания, но и аналгезию, и бывший сонным ребенок может стать взволнованным, возбужденным из-за сильной боли и неконтролируемым. Устранение действия наркотиков требует внимания врача,

поскольку необходимо контролировать поведенческий, гемодинамический и респираторный статус ребенка. Действие налоксона короче, чем у большинства наркотических анальгетиков.

Ателектаз является другим респираторным осложнением, которое может проявиться в первые 48 ч после наркоза. При ателектазе подозревают вдыхание инородного тела, но, скорее всего, он обусловлен секретом или слабыми дыхательными усилиями из-за боли. Микроателектаз может привести к послеоперационной инфекции. Другим послеоперационным осложнением может быть аспирационная пневмония.

Послеоперационный стрidor наблюдается у 2% детей. Использование безманжетной, нетравмирующей, нераздражающей ЭТТ снижает частоту травматизма дыхательных путей. Использование трубки соответствующего размера и давления газа ниже 30 см вод. ст. также снижает риск их повреждения. Наличие стридора в анамнезе больного повышает вероятность послеоперационных осложнений. После удаления интубационной трубки стрidor может быть настолько тяжелым, что становится необходимой повторная интубация. Ретракция или респираторный дистресс после операции вызывают подозрение на это осложнение, и стрidor или свистящее дыхание подтверждают диагноз. Эффективным средством терапии являются аэрозоли, содержащие рацемический адреналин, но при их применении необходимо длительное наблюдение за больным из-за риска рецидива обструкции дыхательных путей. В случае стридора у грудных детей наблюдение требуется в течение ночи.

Гемодинамическая нестабильность наблюдается довольно редко. Для поддержания адекватного АД, периферической перфузии и диуреза может потребоваться инфузионная терапия. Необходимость избыточного объема замещающей жидкости (>30 мл/кг) для поддержания этих показателей в послеоперационном периоде указывает на шок и скрытое кровотечение; в таких случаях нужна консультация хирурга.

Делирий при выходе из наркоза отмечается меньше чем у 3% детей, в основном в возрасте 3–9 лет. В первые часы после операции ребенок может стать крайне беспокойным, воинственным, теряет ориентацию, кричит, плачет и не идет на контакт. Эти дети представляют опасность для самих себя. Такое явление чаще наблюдается, когда для премедикации или индукции наркоза наряду

с другими препаратами используют барбитураты, а для поддержания наркоза применяют ингаляционные анестетики или кетамин. Дезориентация часто наблюдается после наркоза, но эксцентричное, делириозное поведение требует особого внимания, ребенка нужно расслабить и успокоить. Следует исключить такие возможные послеоперационные осложнения, как гипогликемия и гипоксемия. Иногда ребенку для успокоения нужно дать бензодиазепины, но они продлевают время восстановления после наркоза и по окончании их действия возможно повторение делирия.

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР). После общей анестезии 40–50% детей испытывают тошноту и рвоту. При применении ингаляционного наркоза это число в группе детей высокого риска возрастает до 80%. Тошнота и рвота могут быть сразу после операции, через 1–2 ч или через несколько часов. Они могут быть следствием стресса и хирургической травмы или вызывающего рвоту действия анестетиков. Боль также служит серьезной причиной рвоты и тошноты. К сожалению, обезболивающие наркотики тоже вызывают тошноту и рвоту. Проведение операции натошак не снижает частоты ПОТР, но она снижается при гидратации и введении глюкозы. Использование отличных от наркотиков обезболивающих средств (например, ацетаминофена/парацетамола или кеторолака) и регионарной или местной анестезии снижает частоту ПОТР.

ПОТР продлевает время восстановления после наркоза, требует значительного внимания медицинского персонала и использования сильных противорвотных средств (ондансетрон и другие антагонисты серотонина). Дроперидол хорошо действует и как профилактическое средство и во время рвоты; метоклопрамид используют в качестве профилактического средства. Дроперидол надо применять с осторожностью, так как иногда он вызывает удлинение интервала $Q-T$ и желудочковую аритмию. Ондансетрон является эффективным профилактическим и лечебным средством при ПОТР и наряду с другими антагонистами серотонина рекомендуется пациентам с высоким риском ПОТР (хирургическое лечение косоглазия) для профилактики и прекращения тошноты и рвоты после операции.

Все ингаляционные анестетики, как и закись азота, часто приводят к ПОТР. Снижение частоты тошноты и рвоты наблюдается при индукции и поддержании наркоза пропофолом.

Терморегуляция и злокачественная гипертермия. Терморегуляция остается нарушенной в течение нескольких часов пребывания в ОЛНП. Для послеоперационного состояния характерно дрожание и чувство сильного холода. Теплые одеяла очень успокаивают детей и могут уменьшить дрожание. Гипотермия, особенно у новорожденных, приводит к гипотензии, брадикардии, ацидозу и апноэ и продлевает действие наркотиков и нервно-мышечных блокаторов. Несмотря на опасные эффекты гипотермии, согревание нужно проводить осторожно, чтобы не вызвать ожога и кожной гипертермии. Гипертермия с температурой тела выше 39 °С является очень серьезным симптомом в послеоперационном периоде. Если она развивается во время действия ингаляционных анестетиков, особенно сукцинилхолина, то следует подозревать злокачественную гипертермию.

Злокачественная гипертермия — это острый синдром с усиленным обменом веществ, индуцируемый ингаляционными анестетиками и сукцинилхолином. Он подобен *нейролептическому злокачественному синдрому*. Злокачественная гипертермия может остро начинаться, молниеносно протекать и быстро приводить к фатальному исходу. Это состояние, хотя и редкое (приблизительно 1:14 000 анестезий у детей), всегда нужно иметь в виду. Это семейная болезнь, поэтому семейный анамнез случаев смерти или повышения температуры тела во время наркоза должен насторожить анестезиолога. Клиническое течение злокачественной гипертермии характеризуется быстрым повышением температуры тела, ацидозом, гиперкапнией и увеличением выдыхаемого CO_2 . Температура тела может достигать 38,5–46 °С, поднимаясь на 1° каждые 5 мин, возможны мышечная ригидность, метаболический ацидоз и гемодинамический коллапс. Смерть наступает в результате шока и сердечной аритмии при нереагирующей фибрилляции желудочков. Раньше летальность при злокачественной гипертермии превышала 70%. Агрессивная терапия, включающая непрерывное введение всех ингаляционных анестетиков, коррекцию метаболического ацидоза и применение мышечного релаксанта натрия дантролена, позволила снизить летальность до 5% и ниже. Дантролен и набор всех необходимых реагентов для лечения злокачественной гипертермии должны быть в любом учреждении, где практикуют детский наркоз.

Генетические основы злокачественной гипертермии неясны из-за разнообразия вызывающих ее агентов и разного ответа. По-видимому, она генетически гетерогенна, предрасположенность к ней ассоциируется с более чем десятью генами. У предрасположенного к злокачественной гипертермии поросенка была выявлена мутация в гене рецептора рианодина (кальциевый канал саркоплазматического ретикулума), сходные мутации идентифицированы у 20% людей с этой болезнью.

Злокачественная гипертермия, по-видимому, развивается вследствие массивного запуска сочетанного возбуждения — сокращения мышц, высвобождения кальция из сарколеммы и распространения сокращения путем сложного биохимического процесса. Сначала активируется фосфолипаза A_2 , которая увеличивает содержание свободных жирных кислот в митохондриях и стимулирует высвобождение кальция. Длительное, обусловленное ишемией сокращение мышц приводит к миолизу с высвобождением миоглобина, очень высокой активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови и почечной недостаточности, вторичной к миоглобинурии. Злокачественная гипертермия обычно развивается в течение первых 2 ч анестезии и редко наблюдается спустя 24 ч.

Определенные явления служат ключом к пониманию риска злокачественной гипертермии. Спазм жевательной мускулатуры во время индукции анестезии с ее ригидным сжатием и неспособностью открыть рот может быть предзнаменованием болезни. Другим ключом служит острая миоглобинурия. У ребенка может не быть усиления обмена веществ и повышения температуры тела, но появление темной мочи и высокая активность КФК в крови указывают на риск индуцированного миоглобином повреждения почечных канальцев. При появлении темной мочи после действия анестетиков необходимо исследование на наличие злокачественной гипертермии. Повышение концентрации КФК и присутствие гема в моче, при том что в ней отсутствуют эритроциты, указывают на необходимость защиты почек с помощью маннитола и осмолитического диуреза.

Некоторые миопатии ассоциируются с риском злокачественной гипертермии; к ним относятся мышечная дистрофия Дюшенна, фенотип Нуан, а также птоз, косоглазие, сколиоз и судороги мышц в анамнезе у детей. Разумно избегать применения суцинилхолина у детей с миопатией.

Необходима экстренная терапия. Следует прекратить введение всех агентов, запускающих злокачественную гипертермию, как можно скорее внутривенно ввести дантролен натрия в начальной дозе 2,5 мг/кг. Вводить повторно, пока сохраняются мышечная ригидность, ацидоз и тахикардия, вплоть до максимальной дозы 10 мг/кг. После устранения этих симптомов пациента во избежание рецидива наблюдают в течение по крайней мере 24 ч после того, как лабораторные показатели вернутся к норме.

Для предотвращения злокачественной гипертермии у предрасположенных к ней пациентов следует не применять запускающие ее агенты, к которым относятся ингаляционные анестетики. Во многих анестезиологических отделениях общий наркоз вводят с помощью аппаратов, из которых удалены все следы анестезирующих паров. Внутривенный наркоз и закись азота безопасны. Профилактика дантроленом не рекомендуется, так как болезнь быстро вылечивается, а дантролен угнетает дыхание и вызывает мышечную слабость. Проверка на предрасположенность к злокачественной гипертермии включает генетический анализ гена рецептора рианодина, биопсию мышц, исследование сократимости мышцы *in vitro*; можно провести определение мышечной продукции CO_2 в ответ на внутримышечное введение кофеина.

Послеоперационное апноэ. У недоношенных грудных детей остановка дыхания часто происходит в первые 24–48 ч после операции и наркоза; при этом может произойти центральное и обструктивное апноэ (смешанное апноэ). Применение депрессантов дыхания осложняет его контроль у новорожденных. Апноэ — это известный ответ на стресс у новорожденных, при неадекватном наркозе у них повышается частота апноэ и респираторных осложнений.

Риск послеоперационного апноэ у недоношенных новорожденных детей обратно пропорционален их послеродовому возрасту на время операции. После 60-недельного возраста он снижается до минимума. Наиболее часто остановка дыхания происходит в первые 12 ч после операции, но известны случаи остановки дыхания у недоношенных новорожденных через 48 ч после операции. Случаи апноэ у доношенных грудных детей спорны и четко не доказаны. Общепринято избегать общей анестезии у доношенных детей, не достигших 44-недельного возраста, за исключением экстренных случаев.

Теофиллин снижает частоту апноэ, но не устраняет его и поэтому широко не применяется. Наиболее безопасно контролировать недоношенных младенцев до 60-недельного возраста и доношенных новорожденных до 1 мес. по крайней мере в течение 24 ч после анестезии.

Оценка перед анестезией

Большинству ранее здоровых детей требуется минимальная оценка перед операцией. Американским обществом анестезиологов разработана система классификации физикального статуса, включающая пять уровней, и дополнительная классификация для случаев экстренной хирургии (бокс 130.3).

◆ Бокс 130.3. Классификация социального статуса, разработанная Американским обществом анестезиологов

Класс 1. Здоровый пациент, отсутствие системных болезней.

Класс 2. Легкая системная болезнь без функциональных ограничений (легкая хроническая почечная недостаточность, железодефицитная анемия, легкая бронхиальная астма).

Класс 3. Тяжелое системное заболевание с функциональными ограничениями (гипертензия, плохо контролируемые бронхиальная астма или диабет, врожденная болезнь сердца и муковисцидоз).

Класс 4. Тяжелое системное заболевание с постоянной угрозой для жизни (критически или остро больные пациенты с общим системным заболеванием).

Класс 5. Умиравшие пациенты, которые по прогнозу не проживут 24 ч независимо от операции.

Дополнительная классификация: «Э» — экстренная хирургия.

Для пациентов класса 1 достаточно короткого анамнеза, замечаний об аллергических реакциях и физикального обследования, сконцентрированного на дыхательных путях, легких и сердечной функции. Для всех детей при оценке риска анестезии нужно иметь семейный анамнез, касающийся реакций на анестетики, аллергии на лекарственные препараты и неожиданной смерти во время операции или случаев гипертермии после операции, которые могут указывать на риск злокачественной гипертермии. Детям, ранее перенесшим наркоз, следует задать вопросы относительно каких-либо осложнений во время наркоза при операции. В целом анамнез должен быть сфокусирован на выяс-

нении риска во время наркоза или хирургического стресса, а также на сердечно-легочных болезнях и нарушении дыхательных путей.

Следует обратить внимание на недавние заболевания верхних дыхательных путей (ЗВДП). ЗВДП сопровождается повышением температуры тела, слизисто-гнойными выделениями из носа, набуханием склеры и увеличением слизистого секрета. Простой насморк обычно не учитывается. ЗВДП может повысить реактивность дыхательных путей сроком до 6 нед. как у практически здоровых детей, так и у детей с реактивной болезнью дыхательных путей. ЗВДП также может повысить риск ларинго- и бронхоспазма, вызывает снижение мукоцилиарного клиренса, увеличивает риск ателектаза и гипоксемии во время операции. Обычно рекомендуется, если можно, не проводить общей анестезии в течение 4–6 нед. после ЗВДП. Пациентам с хроническим синуситом или полипами в носу перед наркозом нужно полностью вылечить инфекцию.

У детей с бронхиальной астмой наркоз и эндотрахеальная интубация по поводу рутинной небольшой операции могут вызвать острый фатальный бронхоспазм. Особому риску осложнений после наркоза подвержены те дети с астмой, которые 1) в предшествующие годы были госпитализированы по поводу ее; 2) попадали в ОНП в последние 6 мес.; 3) находились в ОДИТ или 4) получали парентерально кортикостероидные препараты. Нужно устранить свистящее дыхание, по крайней мере за несколько дней до операции, даже если понадобится увеличение дозы β-агонистов или введение кортикостероидов. Всем детям, которые в течение последнего года получали или получают лечение по поводу астмы, перед операцией назначают кортикостероиды. Преднизон в дозе 1 мг/кг за 12 и 24 ч перед операцией значительно снижает реактивность дыхательных путей во время операции и после нее. Тяжелое свистящее дыхание служит показанием для отмены отдельных операций. Если ребенку вне больницы не удастся устранить свистящее дыхание с помощью β-агонистов, кортикостероидов или других препаратов для лечения астмы, то его следует перед операцией поместить в больницу для более агрессивного лечения.

Бронхопульмональная дисплазия также создает значительный риск во время операции. То же относится к муковисцидозу и другим хроническим болезням легких, при которых нельзя быть уверенными, что перед операцией дыхательная система у

детей находится в максимально возможном хорошем состоянии. Должны быть излечены инфекции, и не должно быть свистящего дыхания.

Оценка дыхательных путей

Поскольку введение в наркоз связано с угнетением спонтанной вентиляции и рефлексов дыхательных путей, очень важно заранее предвидеть невозможность вентиляции с помощью дыхательного мешка или эндотрахеальной интубации. Анестезиолог должен знать о наличии у ребенка врожденных пороков, влияющих на дыхательные пути. Они включают синдромы микрогнатии и макроглоссии и аномалии грудной области. До операции нужно диагностировать врожденные аномалии, связанные с комприметацией дыхательных путей, и состояния, мешающие открыванию рта (болезнь височно-нижнечелюстного сустава). Свистящее дыхание или стридор в анамнезе могут указать на возможные послеоперационные осложнения в дыхательных путях и на трудности в процессе операции.

Синдромы, влияющие на проходимость дыхательных путей:

- Атрезия хоан.
- Синдром висцеромегалии и офтальмоцеле.
- Мукополисахаридоз.
- Синдром Пьера Робина.
- Нижнечелюстно-лицевой дизостоз.
- Синдром Гольденхара (окулоаурикуловертебральная дисплазия).
- Синдром Ди Джорджи.
- Синдром Апера (внутриутробная аномалия грудной клетки).
- Хондродистрофия.
- Синдром Тернера.
- Синдром Корнелии де Ланге.
- Синдром Смита-Лемли-Опица.
- Ювенильный ревматоидный артрит.
- Перелом нижней челюсти.
- Опухоли дыхательных путей, гемангиома.
- Кистозная гидрома/тератома.
- Трисомия 21.

Опухоли средостения

Детям с опухолями в переднем средостении, такими как лимфома или первичная медиастинальная опухоль, угрожает серьезный риск нарушения дыхательных путей, тампонады сердца и закупорки сосудов. Введение в общий наркоз и даже слабая интубация могут быстро привести к полной несосто-

ятельности дыхательных путей, невозможности вентиляции и сердечно-сосудистому коллапсу. Таких больных часто доставляют в полукритическом состоянии и в первую очередь нужно диагностировать и лечить опухоль.

Значительная компрессия жизненно важных органов может произойти при кажущемся слабым синдроме. Тахипноэ, ортопноэ, свистящее дыхание, нарушения сна и нежелание принять положение ничком или навзничь являются важными показателями высокого риска. Еще более серьезными показателями являются тампонада перикарда и синдром верхней полой вены. Выявление при КТ более 50%-ной компрессии дыхательных путей у килля трахеи служит противопоказанием к общей анестезии, и возможна только слабая седация. Картина на ЭхоКТ или КТ тампонады перикарда, компрессии правого желудочка или легочной артерии указывает на очень высокий риск. Если требуется наркоз, но окажется, что у ребенка невозможна вентиляция, следует рассмотреть вопрос об искусственном кровообращении. У детей с высоким риском до получения данных исследования биоптата ткани можно начать кортикостероидную, радио- и химиотерапию.

Синдром Дауна

Дети с синдромом Дауна отличаются трудным поведением и особенно боятся врачей. Наличие у них сердечной аномалии, мегалоглоссии и обструкции верхних дыхательных путей может представлять большие сложности при операции. У них отсутствует стабильность атлантоосевого сустава, что обусловлено гипоплазией зубовидного отростка и слабостью соединения. Растяжение шеи, которое обычно необходимо для поддержания и интубации дыхательных путей, у маленьких детей с синдромом Дауна может привести к цервикальному смещению и травме спинного мозга. Некоторые анестезиологи рекомендуют перед анестезией сделать предварительно рентгенограмму в боковой проекции растяжения и расслабления шеи. Рутинно у детей с синдромом Дауна осторожно стабилизируют шейный отдел позвоночника и избегают расслабления и растяжения шеи.

Сердечно-сосудистая система

В связи с подавляющим эффектом анестетиков и повышенными требованиями во время операции следует заранее предвидеть возможные на-

рушения функции миокарда. Детям с болезнью сердца в анамнезе нужно до операции записать ЭКГ и ЭхоКГ и проконсультироваться с кардиологом. Наличие внутрисердечного шунта влияет на оксигенацию во время операции. Следует также предусмотреть возможные обструкционные нарушения, такие как клапанный стеноз, которые могут возникать в результате несоответствия между обеспечением кислородом и потребностью в нем, обусловленного общим наркозом и хирургическим стрессом. Если у больного в прошлом были эпизоды сердечной аритмии, это нужно непременно иметь в виду, поскольку ингаляционные анестетики способны вызывать аритмию.

У новорожденных детей наличие открытого артериального (боталлова) протока, нарушения функции миокарда, отека легких или врожденной болезни сердца может значительно осложнить снабжение кислородом во время операции. У этих детей необходима точная оценка сердечных шумов. Любое сердечно-сосудистое нарушение усугубляется в процессе операции и катастрофически осложняет ее проведение и послеоперационное восстановление.

Анимию следует диагностировать и по возможности скорректировать до операции. Для рутинной селективной анестезии обычно считается допустимым гематокрит выше 30%. Если имеются причины ожидать значительной потери крови в процессе операции или длительного периода выздоровления, анемию следует скорректировать до операции. В отделениях неотложной помощи может потребоваться переливание компонентов крови. В отсутствие стресса более низкий гематокрит переносится детьми, но, учитывая серьезную угрозу недостаточного снабжения кислородом во время анестезии и хирургической операции, особенно если ожидается потеря крови, необходимо до операции повысить концентрацию гемоглобина до допустимого уровня.

Следует обследовать ребенка на наличие коагулопатии. Склонность к гематомам, применение аспирина, кровотечения в семейном анамнезе — эти вопросы следует обсудить до операции. Геморрагическое кровотечение во время операции трудно контролировать; массивное переливание крови в периоперационном периоде представляют значительный риск болезненности и летальности. Требуется дооперационная коррекция коагулопатических расстройств. У новорожденных детей

профилактическое введение витамина К и адекватная коагуляция являются обязательными перед любой значительной операцией. У новорожденных и критически больных детей должно быть достаточное количество тромбоцитов и, если показано, должны быть адекватными такие показатели, как факторы свертывания крови, протромбиновое время и АЧТВ.

Неврологические и поведенческие проблемы

Проведение безопасного и удовлетворительного наркоза зависит от уровня взаимодействия и понимания ребенка. Ребенка нужно обследовать на наличие судорог, значительных неврологических расстройств, измененного уровня сознания, респираторных нарушений, обусловленных болезнью нервной системы, и нервно-мышечного расстройства. Метаболизм противосудорожных препаратов часто меняется во время и после операции, что может привести к изменению их концентрации в крови. Соответствующая противосудорожная терапия после операции важна для предотвращения новых судорог. Секреция СМЖ повышается во время операции и общей анестезии, что особенно выражено у пациентов с подозреваемым повышением ВЧД и больных с анастомозами в желудочках сердца и брюшной полости. Проходимость и функцию таких шунтов следует оценить до операции.

Болезнь и необходимость операции или болезненных медицинских процедур психологически травмируют детей и их родственников. Беспокойство ребенка является результатом совокупного действия разных механизмов, связанных с потерей контроля, страхом перед неизвестностью, неопределенностью и отрывом от родителей. Дети также очень восприимчивы к эмоциональным переживаниям родителей и ухаживающих за ними лиц. Многие дети, которым предстоит анестезия, могут испытывать сильное беспокойство и страх. После операции у многих детей появляются отрицательные поведенческие реакции, такие как неумение приспособиться к окружающей среде, включая постоянное беспокойство, недержание мочи, усиленные переживания из-за отрыва от родителей, вспышки раздражения, плач по ночам, боязнь незнакомых людей, врачей и больницы. Примерно у 20% детей такое поведение сохраняется в течение полугодия после операции. Кроме того, у детей нарушается сон, что еще больше осложняет их поведение.

Факторы риска послеоперационного изменения поведения включают чувство беспокойства или сильный стресс перед операцией и возбуждение во время выхода из наркоза. Имеет значение и вид операции. Так, поведение очень часто меняется после удаления миндалин и операции на мочеполовом тракте и намного реже после простых процедур, например тимпанотомии. Другим фактором риска являются повторяющиеся процедуры, такие как наркоз при лазерной хирургии, хирургическое лечение косоглазия или повторное обследование глаз, которые влияют на поведение не только детей, но и членов семьи.

Программа предоперационной психологической подготовки на протяжении месяца снижает частоту послеоперационных изменений поведения. Присутствие родителей во время введения в наркоз не сказывается на частоте этих изменений, но ее можно снизить применением мидазолама внутрь (0,5 мг/кг) после операции. Преимущество мидазолама состоит в том, что он вызывает не только быструю (через 10–20 мин) седацию, но и амнезию (в течение 10 мин).

Подготовка перед операцией

Детей перед операцией нужно очень хорошо кормить, а хронически больных, может быть, даже перекармливать. После операции ускоряется катаболизм, и диетические нарушения после любой серьезной операции должны быть предусмотрены качественным питанием до операции.

Голодание перед операцией. Аспирация содержимого желудка во время или после операции крайне опасна, а если она сочетается с болезнью легких, то может быстро привести к фатальному концу. Следствием аспирации могут быть ларинго- и бронхоспазм с гипоксемией и гипоксическая ишемическая энцефалопатия. Она может также вызвать ателектазы во время операции или послеоперационное воспаление легких. Перед введением в наркоз крайне важно убедиться, что желудок пуст. Аспирация кислоты при пустом желудке мало вероятна. Схема проведения предоперационного голодания представлена в табл. 130.5.

Осветленные сладкие жидкости (педиалит, P₅W) облегчают опорожнение желудка и помогают избежать гипогликемии; их можно давать за 2 ч до наркоза любому ребенку. Более старшим грудным и остальным детям за 4 ч до операции лучше давать только жидкость. Твердую пищу нельзя давать, по

крайней мере в течение 8 ч до операции. Поскольку операция обычно намечается на утро, для простоты и ясности имеется общее руководство — не принимать никакой твердой пищи после полуночи. При многих состояниях желудок опорожняется с задержкой, поэтому при стрессе, беспокойстве, травме, тучности, атрезии желчных путей или других причинах замедленного освобождения желудка может быть необходимо более длительное голодание.

Таблица 130.5

Схема предоперационного голодания¹

Время до операции	Присм внутрь
2 ч	Осветленная сладкая жидкость
4 ч	Грудное молоко
6 ч	Детское питание, фруктовые соки, желе
8 ч	Твердая пища

¹ Это общая схема, она может меняться в разных больницах.

Полный желудок. Из-за серьезных осложнений в случае аспирации содержимого желудка нужно после введения седативных средств как можно скорее защитить дыхательные пути на случай, если желудок окажется полным. После острой травмы или хирургического заболевания опорожнение желудка может задержаться до 96 ч. В этих условиях введение в общий наркоз и эндотрахеальная интубация проводятся в быстрой последовательности.

Подготовка имеет наиважнейшее значение. Все оборудование для интубации должно быть под рукой: набор клинков для ларингоскопа, две рукоятки ларингоскопа (на случай, если одна сломается), ЭТТ подходящего размера и две трубки, одна из которых большего, а другая меньшего размера, чем соответствующий возрасту. Должны быть доступны два приспособления для отсоса с дренажным катетером большого объема (катетер Jankauer), поскольку рвота может быть обильной. Цель состоит во введении ЭТТ через голосовые связки с максимальной возможной скоростью после торможения рефлексов дыхательных путей. Поскольку мышечная релаксация сукцинилхолином достигается за 30–45 с, а недополяризующие миорелаксанты вызывают ее через 45–90 с, рекомендуется *одно-временное* введение седативных препаратов и релаксантов.

Проведение индукции анестезии и интубации в быстрой последовательности связано с риском, что если не удалось интубировать дыхательные

пути, ребенок будет парализован без их защиты и вентиляция окажется опасной или невозможной. Поэтому такой метод должны использовать специалисты, которые определенно способны провести быструю интубацию, и его нельзя применять у пациентов, которым раньше не удавалось провести эндотрахеальную интубацию через гортань или у которых имеется один из многих синдромов (например, очень маленькая верхняя челюсть), связанных с трудностью интубации.

Перед индукцией анестезии и интубации в быстрой последовательности ребенку нужно предварительно дать подышать чистым кислородом в течение 2 мин, чтобы у него был небольшой запас кислорода на случай затруднений с интубацией. Нельзя проводить вспомогательной вентиляции ни до, ни после введения препаратов, так как она может увеличить содержание воздуха в желудке и значительно повысить риск рвоты, регургитации и аспирации.

Стандартная схема проведения интубации в быстрой последовательности включает введение 3–6 мг/кг тиопентала натрия или 1,5–3,0 мг/кг пропофола одновременно с 0,9–1,2 мг/кг рокурония или 1,5 мг/кг векурония. Сразу после этого вводят транквилизатор и миорелаксант и по методу Селлика отдавливают назад перстневидный хрящ. Это смещает хрящ к пищеводу и образуется искусственный сфинктер, препятствующий рефлюксу содержимого пищевода и желудка. Перстневидный хрящ удерживают до тех пор, пока точно не убедятся в правильном положении эндотрахеальной трубки, что устанавливается по ее помутнению и, при всех обстоятельствах, по положительному давлению выдыхаемого CO_2 .

Информированное согласие. На проведение наркоза нужно получить согласие родителей и ребенка, такое же, как и при других процедурах. Если сама по себе хирургическая операция принесет явную пользу ребенку, то проведение любой процедуры под наркозом подвергает ребенка дополнительному риску воздействия анестетиков. Обсуждение связанного с наркозом риска, возможно, излишне, когда речь идет об опасной операции (на сердце или нейрохирургической) или когда сама процедура совершенно безопасна (МРТ), и единственный риск может быть связан с общей анестезией.

Незначительный риск наркоза включает головную боль, тошноту и рвоту, травмы зубов и губ, задержанное пробуждение, боль в горле и аспирацию.

Серьезный риск связан с гипоксической, ишемической энцефалопатией, сердечной аритмией и летальным исходом (крайне редко). У здоровых детей при селективной хирургии вероятность тяжелых осложнений составляет 1:100 000. В более сложных и экстренных ситуациях анестезия связана со значительно более высоким риском.

Контроль боли после операции

Обезболивание и введение транквилизаторов следует продолжать после операции или болезненных процедур (см. гл. 131). Боль сохраняется в течение нескольких часов или нескольких дней в зависимости от характера и места операции. Полное устранение боли невозможно. Рассуждения о возможности больничного персонала или врачей избавить ребенка от боли ложны и только вызовут разочарование у детей, родителей и ухаживающих за ребенком. Но все, кто принимает участие в лечении ребенка, должны прилагать все усилия, чтобы предупредить, облегчить и полностью устранить боль, страх и беспокойство и создать максимально удобные условия для пациента.

В основе контролирования боли лежит применение комбинации наркотических и ненаркотических обезболивающих агентов и понимание связанных с их применением преимуществ и риска. Для послеоперационного обезболивания используют тщательно подобранные комбинации НПВС, ингибиторов циклооксигеназы-2, опиатов и местного обезболивания. Важное значение имеет регулярная оценка.

Аналгезия, контролируется самим пациентом (контролируемая пациентом аналгезия — КПА), а также медсестрами и родителями (см. гл. 131). КПА обеспечивает непрерывное устранение боли и самолечение (в отличие от периодического лечения), а также контроль и поддержку в условиях, не контролируемых пациентом. При КПА проводится как постоянная инфузия низких доз наркотиков, так и дополнительное струйное введение аналгетиков. Врач может определять скорость непрерывной инфузии, а также дозу, частоту и скорость введения дополнительных обезболивающих средств. КПА основана на том, что пациент сам не сможет допустить или не допустит передозировки, поскольку охватывающая его сонливость ограничит самостоятельное введение препаратов. Нельзя быть уверенными, что очень маленькие дети сумеют ис-

пользовать «кнопку боли» (для облегчения боли), но уже 5-летние дети вполне способны к КПА. Для более старших детей и подростков КПА является стандартным методом послеоперационного лечения боли.

Что касается анальгезии, контролируемой медицинскими сестрами или родителями, то здесь возможна передозировка со всеми ее осложнениями и увеличением побочных эффектов. Слишком рьяная забота о здоровье ребенка персонала больницы или родителей может привести к тому, что высокие дозы анальгетиков будут продолжать вводить, когда боль уже подавлена, и это связано с осложнениями. Тем не менее безопасная терапия основана на тщательном наблюдении и мониторинге, так же как на грамотном режиме непрерывной инфузии, периодах ее прекращения и частоте и количестве дополнительных доз.

Регионарная анестезия

Регионарная анестезия — это местная анестезия, блокада анестетиками передачи афферентных нервных импульсов в ЦНС. Она включает блокаду периферических нервов, нервных сплетений или эпидуральную и субарахноидальную (спинномозговую) проводниковую блокаду. Местную анестезию можно вызвать однократной инъекцией (один укол) или непрерывной инфузией, как это обычно делают при эпидуральной или (реже) при субарахноидальной анестезии. Местную или регионарную анестезию применяют во время операции для снижения общей анестезии и применения анестетиков и после операции с целью контроля боли.

Во время операции может быть полезна местная анальгезия, не подавляющая сердечно-легочные функции. Инъекция лидокаина или бупивакаина в большую область обеспечивает обезбоживание на несколько часов во время процедуры. Инфильтрация раны и краев разреза снижает боль в первые часы после операции. По окончании операции хирург может ввести дополнительную дозу местного анестетика.

Эпидуральная анальгезия широко используется в педиатрии. Эпидуральное пространство расположено между твердой мозговой оболочкой и надкостницей позвонков, через него проходят все нервные корешки. Погружение этих корешков в местный анестетик тормозит проведение болевых импульсов в ЦНС. Одна доза анестетика, введенного в эпидуральное пространство, облегчает боль на несколько

часов, а непрерывная инфузия приносит облегчение на много часов и даже дней. Введение в эпидуральную область опиатов обеспечивает анальгезию на 12–24 ч и является сильным средством обезбоживания после операции.

Эпидуральная анестезия в области поясницы обеспечивает обезбоживание при родах и операциях в области ниже грудной клетки. Для анестезии и обезбоживания у детей часто применяется каудальная эпидуральная анестезия, при которой анестетик вводят в крестцовую щель, дистальный конец спинного мозга. Она обеспечивает анестезию тазовой области и ног и обладает преимуществом при ортопедических и урологических операциях. Для обезбоживания после операции наиболее широко используется эпидуральная анестезия непрерывной инфузией бупивакаина, который можно вводить в смеси с опиатом (фентанилом или свободным от консерванта морфином). Можно также проводить эпидуральную КПА с помощью инфузионного насоса, если пациент способен сам по мере надобности вводить струйно дополнительную дозу.

Самые *тяжелые* осложнения анестезии спинного мозга включают распространение блокады на головной мозг с угнетением дыхания, паралич дыхательных мышц и, в самых крайних случаях, анальгезию и депрессию ствола головного мозга. Самыми *частыми* осложнениями являются чувство некоторого дискомфорта, подобное парестезии ощущение онемения и покалывания, зуд, который при применении опиатов может быть сильно раздражающим, иногда тошнота и рвота. Инфекция и эпидуральная гематома бывают крайне редко. Опиаты, особенно вводимые под оболочку (интратекально), могут угнетать дыхание, поэтому при их использовании необходим послеоперационный мониторинг, а также часто требуется введение успокаивающих зуд и противорвотных средств.

Седация

Для седации часто применяют те же препараты, что и для индукции общей анестезии. Седацию проводят в промежутке между полным бодрствованием и общей анестезией (см. бокс 130.2). Уход за детьми, находящимися под действием седативных средств, требует бдительности, знания, как их обезопасить, и проведения лечения по тем же схемам, что и в случае анестезии. Для лечения или проведения безболезненных процедур обычно достаточно

транквилизаторов или легких седативных средств. В случае болезненных процедур нужна глубокая седация с помощью комбинации седативных препаратов и анальгезии.

Системный подход к седации детей:

1. Внимательное изучение анамнеза для выяснения проблем, которые могут возникнуть при седации.
2. Тщательное физикальное обследование, сфокусированное на сердечно-респираторной системе и дыхательных путях.
3. Соответствующее голодание.
4. Информированное согласие.
5. Детское дозирование препаратов (миллиграммы на килограмм массы тела).
6. Оборудование, соответствующее массе тела ребенка.
7. Отдельный член персонала, наблюдающий за дыханием находящегося под действием седативных средств ребенка на случай возникновения проблем в дыхательных путях (вызванных или ранее существовавших).
8. Регистрация жизненно важных признаков и состояния с указанием времени.
9. Резервная система для оказания неотложной помощи, спасательная бригада, каталка для перевозки больных.
10. Полностью оснащенное оборудование помещения для реанимации и персонал.
11. Критерии выхода ребенка из состояния седации и его документирование.

Хлоралгидрат, пентобарбитал или бензодиазепины обеспечивают достаточную седацию при безболезненных процедурах. Тем не менее довольно часто бывают неудачи и осложнения, такие как продолжительная седация (в течение часов или ночи), атаксия, тошнота и рвота, десатурация, иногда требуется срочное вмешательство. Риск осложнений повышается при соблазне добавить наркотики и углубить седацию. Наиболее быстрый путь обеспечить безопасную обратимую седацию заключается в применении сильных анестезирующих агентов. Анестетики ультракороткого действия (например, метогекситал, ремифентанил, пропофол, тиопентал) гарантируют эффективную седацию во время процедуры, но существует вероятность, что по небрежности можно ввести слишком большую дозу и индуцировать общую анестезию. Эти анестетики вызывают быструю и обратимую седацию на время процедуры, но с ними всегда связан риск пере-

дозировки, поэтому их следует применять только в присутствии анестезиолога или специально обученного врача.

Связанные с анестезией летальность

Связанная с анестезией летальность снизилась до 1:100 000, но юный возраст и имеющиеся медицинские проблемы являются важными факторами риска. У грудных детей летальность, обусловленная наркозом, составляет приблизительно 1:40 000, а риск осложнений — 4,3:1000. Тяжесть заболевания остается фактором риска, хотя у нормальных здоровых детей риск осложнений составляет 0,4:1000. У детей с тяжелыми системными заболеваниями IV и V степени (по классификации Американского общества анестезиологов) этот риск составляет 16,4:1000 и увеличивается при повышении тяжести болезни.

Частота обусловленной анестезией остановки сердца у детей составляет примерно 1,4:10 000 случаев. В прошлом обычной причиной остановки сердца было нарушение дыхания из-за передозировки анестетика, но в настоящее время пульсоксиметрия и мониторинг концентрации анестетика и выдыхаемого CO_2 значительно снизили этот риск. Остановка сердца в 83% случаев происходит во время индукции и поддержания анестезии, в 21% случаев — во время экстренной хирургической операции. До 55% всех случаев остановки сердца во время анестезии приходится на детей до 1 года, причем особенно часто на детей, которым не исполнился 1 мес. Но следует отметить, что даже в этой группе повышенного риска в 33% случаев остановка сердца, связанная с наркозом, происходит у здоровых детей и детей с легким системным заболеванием и, как правило, является следствием медицинской ошибки, а не состояния пациента. Считается, что остановка сердца во время операции поддается реанимации, однако летальность детей в таких случаях составляет 26%.

Снижение риска при анестезии у детей

Для снижения риска у детей важнейшее значение имеют всесторонняя физиологическая оценка, внимательное проведение анестезии во время операции и тщательный мониторинг после операции. Обмен информацией между всеми лицами, участвующими в лечении и уходе за ребенком, сводит к минимуму

Таблица 130.6

Контроль риска при анестезии

	Идентификация риска	Снижение риска	Контроль риска
Пациент	Лежащие в основе медицинские проблемы Врожденные аномалии Анатомические аномалии Предыдущие болезни Состояние при голодании перед операцией	Медицинские вмешательства Хирургические вмешательства Обеспечение состояния голодания перед операцией Оптимизация физиологического состояния перед операцией	Знание Соответствующее информированное согласие Осведомленность родителей и ребенка Обучение родителей
Врач	Клиническая компетентность Соответствующие образование и опыт	Наблюдение и обучение Образование Наличие оборудования	Мандатные комиссии Продолжение обучения Запас знаний Готовность к редкому развитию событий Качественный улучшенный мониторинг
Практика	Стандарты практики Обмен информацией между хирургами, неонатологами и анестезиологами	Госпитальная тактика и стратегия Общее качество программ лечения Умение общаться Ведение протоколов Объединенные конференции с неонатологами, хирургами и анестезиологами по вопросам смертности и болезненности	Непрерывное качественное улучшение наблюдения

Holzman R. S. Morbidity and mortality in pediatric anesthesia. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 240.

риск, связанный с анестезией, анальгезией и седацией (табл. 130.6).

Литература

- Betz E. Incidence of PONV not influenced by choice of air or nitrous oxide. *Anesthesiology* 2002; 28: 2-4.
- Bouamester N. J., Anand K. J., van Dijk M. et al. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: A double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth* 2001; 87: 390-9.
- Cote C. J. «Conscious sedation»: Time for this oxymoron to go away! *J Pediatr* 2001; 139: 15-7.
- Cote C. J., Notterman D. A., Karl H. W. et al. Adverse sedation events in pediatrics: A critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics* 2000; 105: 805-14.
- Goffman B., Krane E. J., Galloway K. S. et al. Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 559-87.
- Hall S. C. General pediatric emergencies: Malignant hyperthermia syndrome. *Anesthesiol Clin North Am* 2001; 19: 367-82.
- Hertzog J. H., Dalton H. J., Anderson B. D. et al. Prospective evaluation of propofol anesthesia in the pediatric intensive care unit for elective oncology procedures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatrics* 2000; 106: 742-7.
- Jayabose S., Levendoglu-Tugal O., Giamelli J. et al. Intravenous anesthesia with propofol for painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 290-3.
- Kain Z. N. Postoperative behavioral changes in children. *ASA Newsl* 2002; 66: 14-6.
- Krauss B., Green S. M. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 938-45.
- Lowrie L., Weiss A. H., Lacombe C. The pediatric sedation unit: A mechanism for pediatric sedation. *Pediatrics* 1998; 102: 30-7.
- Markakis D. A. Regional anesthesia in pediatrics. *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18: 355-81.
- Maxwell L. G., Yaster M. Perioperative management issues in pediatric patients. *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18: 601-32.
- Melzer W., Dietze B. Malignant hyperthermia and excitation-contraction coupling. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 367-78.
- Monitto C. L., Greenberg R. S., Kost-Byerly S. et al. The safety and efficacy of parent/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 2000; 91: 573-9.
- Murray J. P., Geiduschek J. M., Ramamoorthy C. et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: Initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. *Anesthesiology* 2000; 93: 6-14.
- Polaner D., Houck C., Finley G. et al. Sedation, risk, and safety: Do we really have data at last? *Pediatrics* 2001; 108: 1006-8.
- Tobias J. D. Therapeutic applications of regional anesthesia in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 272-7.

- Tobias J. D., Martin L. D., Wetzel R. C.* Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 19–21.
- Urweyler A., Deufel T., McCarthy T.* et al. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 283–7.
- Wellborn L. G., Greenspun J. C.* Anesthesia and apnea: Perioperative considerations in the former preterm infant. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 181–98.
- Yaster M.* The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 433–5.
- Yaster M., Sola J. E., Pegoli W. Jr.* et al. The night after surgery: Postoperative management of the pediatric outpatient — surgical and anesthetic aspects. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 199–220.

Глава 131

Обезболивание у детей

Бренда Бурш (*Brenda Bursh*),
Лонни К. Зельцер (*Lonnie K. Zeltzer*)

Развитие восприятия боли

Даже у самых маленьких новорожденных детей в ответ на неприятные стимулы появляются признаки стресса и физической боли. Во II триместре афферентные нервные пути периферической нервной системы человека и спинном мозге связываются через периферические участки и ростральную проекцию с таламусом и корой головного мозга. Новорожденных можно считать даже сверхчувствительными к болевым стимулам, поскольку рефлекс стигания у них проявляется в ответ на более слабый стимул, чем у взрослых. Болезненный стимул у новорожденных животных вызывает более продолжительное возбуждение нейронов спинного мозга, чем у более взрослых. Нейроны дорсального рога спинного мозга получают сигнал с большей части поверхности тела, который усиливается чувствительными участками кожи. Механизмы торможения боли развиваются относительно позднее. Сообщалось, что исход лечения новорожденных улучшается после интенсивной терапии, направленной на подавление восприятия боли. Другое исследование в той же области позволяет предположить, что чем младше ребенок, тем сильнее он воспринимает боль во время процедур. Старшие дети стараются как можно меньше показывать своим поведением,

что им больно, поэтому, если возможно, не стоит полагаться на их информацию.

Кратковременное использование опиатов при ИВЛ новорожденных вызывает положительный эффект при гемодинамической стабильности. Но неадекватный наркоз во время оперирования новорожденных вызывает слишком большой выброс гормонов стресса, которые приводят к усилению катаболизма, подавлению иммунной системы, гемодинамической нестабильности и заметным изменениям ВЧД.

Без облегчения боль у маленьких детей может привести к длительным последствиям. Более старшие малыши, которым проведено обрезание, испытывали более сильную боль во время прививок без обезболивания, чем их ровесники без обрезания. Исследования в ОНИТ показали повышение чувствительности пятки новорожденных младенцев, у которых неоднократно брали кровь из нее, причем область повышенной чувствительности была больше той, из которой брали кровь. Эта работа поддерживает данные о том, что боль, испытанная в раннем возрасте, повышает чувствительность развивающейся сенсорной нервной системы. У детей в возрасте 3–4 лет отмечается взаимосвязь между длительностью пребывания в ОНИТ и жалобами на боль. Считается, что чем дольше новорожденные находятся в ОНИТ, тем большему количеству инвазивных процедур они подвергаются.

Клиническая оценка боли

Боль — это и сенсорное, и эмоциональное испытание. При наличии боли лучше всего оценить ее, прямо спрашивая ребенка о характере, месте, качестве, длительности, частоте и интенсивности боли. Некоторые дети не жалуются на боль, потому что боятся говорить с врачами, огорчать или беспокоить других, страшатся уколов, если выяснится, что они больны, и не хотят возвращаться в больницу. В случае новорожденных и неговорящих детей родители, педиатры, медицинские сестры и другие ухаживающие лица вынуждены постоянно выяснять, чем вызван несчастный вид ребенка — болью, страхом, голодом или другими ощущениями или эмоциями. Опыт врачей в успокоении ребенка (взять на руки, покормить) и анальгетики могут помочь прояснить ситуацию.

Поведение и физиологические признаки являются полезными показателями, но могут ввести

в заблуждение. Начиная ходить ребенок во время обследования ушей может кричать и гримасничать не столько от боли, сколько от страха. И наоборот, дети с неадекватно облегчаемой постоянной болью, например, при раке, серповидноклеточной анемии, после травмы или операции могут отстраняться от окружающих и казаться очень спокойными, что приводит окружающих к ложному заключению, что детям хорошо и у них ничего не болит. В такой ситуации повышение дозы анальгетиков может привести к тому, что ребенок станет еще более, а не менее интерактивным и возбужденным. Аналогично новорожденные и маленькие дети в ответ на боль могут закрывать глаза, морщить брови и сжимать кулачки. При адекватной анальгезии они часто открывают глаза и начинают интересоваться окружающим. Ребенок, испытывающий сильную хроническую боль, может играть «нормально», чтобы отвлечься от боли. Такое сдержанное поведение может быть неправильно истолковано как свидетельство того, что ребенок, когда он не отвлекается на игру, «фальсифицирует» боль.

Исследователи разработали шкалы оценки физической боли для грудных и маленьких детей, в которых упор делается на выражение лица пациента, плач и движения тела. Оценка выражения лица представляется наиболее полезной и специфической в случае новорожденных детей. Признаки вегетативной нервной системы могут указывать на боль, но они неспецифичны и могут быть отражением других процессов, таких как высокая температура тела, гипоксемия, сердечная или почечная дисфункция.

Дети 3–7 лет становятся очень разговорчивыми, когда описывают интенсивность, локализацию и качество боли. Иногда они приписывают боль соседнему месту; так, в этом возрасте боль в бедре часто описывают как боль в ноге или колене. Разработаны способы оценки боли у детей этого возраста с использованием рисунков, изображений лиц и цветных картинок с разной интенсивностью цвета (табл. 131.1). Дети 8 лет и старше обычно точно описывают свое состояние с помощью систем визуальной оценки боли. В США сейчас требуется регулярная регистрация оценки боли у детей в больницах, ОНП и поликлиниках.

Определение боли у детей с врожденными нарушениями остается сложной задачей, и разрабатываются методы и подходы для ее оценки. Очень важно понимать выражение боли и иметь опыт

работы с этой популяцией детей, потому что при врожденных нарушениях их поведение может быть неправильно истолковано как меньшая чувствительность к боли. Дети с синдромом Дауна могут выражать боль не так явно и более замедленно, чем обычные дети. Оценка боли у детей с аутизмом различной степени также затруднена, потому что они могут обладать как повышенной, так и пониженной чувствительностью к различным сенсорным стимулам и их способность к контакту может быть ограничена.

Нефармакологические способы контроля боли

Имеется множество нефармакологических способов облегчить боль, страх или беспокойство. Эти способы абсолютно безопасны и хорошо действуют. Исследования хронической головной боли у детей свидетельствуют о большей эффективности методов лечения, основанных на знании поведения, чем фармакологических методов. Многие из этих методов полезны и потому, что дети сами могут применять их в новых условиях и им идет на пользу возрастающее чувство умения справляться с собственными симптомами. Ребенок с раком, который научился самогипнозу, чтобы уменьшить боль от люмбальной пункции, может успешно применить свой умение и в других стрессовых ситуациях. В клинике следует уделять внимание окружающей обстановке, оптимальному положению ребенка, физическому комфорту, его выбору способа контроля боли, а также удобству и комфорту родственников ребенка. Некоторым детям только нефармакологические методы могут не помочь, и они не должны служить причиной отказа от применения соответствующих анальгетиков.

Детям (и членам их семьи) нужно постепенно и в зависимости от ситуации давать *информацию* о том, чего можно ожидать в их клиническом состоянии, какие процедуры им предстоят и какие методы лечения будут применяться. Клиницисты должны подключать детей и их родственников к принятию решений о методах контроля боли, чтобы они убедились, что выбранный метод является наилучшим в данной ситуации, и строго следовали протоколу лечения.

Методы *релаксации* вызывают расслабление мышц и снижают беспокойство, которое часто сопутствует боли и усиливает ее. Методы релаксации

Таблица 131.1

Методы оценки боли

Наименование	Метод	Возраст	Преимущества	Ограничения
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	На вертикальной полоске длиной 10 см ребенок помечает точку между «нет боли» (или нейтральное лицо) и «сильнее боли не представить» (или печальное лицо)	8 лет и старше	Хорошие психометрические свойства; «золотой стандарт»	Не годится для младших детей и детей с врожденными ограничениями
Шкала лиц (например, шкалы Вонга–Бейкера, Оучера, Биери, Мак-Грата)	Ребенок сравнивает свою боль с рядом нарисованных лиц или фотографий детей	4 года и старше	Можно использовать для более маленьких детей, чем ВАШ	Ответ зависит от выбора лица «нет боли» (нейтральное или улыбающееся лицо)
Цветные или другие аналоговые шкалы	Горизонтальная или вертикальная линейка, на которой увеличение интенсивности красного цвета означает более сильную боль; лестница боли, термометр боли, блоки	4 года и старше	Можно использовать для более младших детей, чем ВАШ; у более старших детей можно объединять с ВАШ	Не может использоваться для начинающих ходить или детей с врожденными ограничениями
Поведенческие или комбинированные поведенческие и психологические шкалы (например, CHEOPS, OPS, FACS, NIPS) ¹	Балльная оценка наблюдаемого поведения (например, выражение лица, движение конечностей) ± частота пульса и АД	Одни годятся для любого возраста, другие для отдельных возрастных групп, включая недоношенных младенцев	Можно применять у грудных и неговорящих детей	Неспецифические; слишком пугают начинающих ходить и дошкольников; недооценивают постоянную боль. Некоторые измерения удобны, другие требуют видеозаписи и сложных процедур. Изменения могут происходить независимо от боли
Автономные измерения (например, частота пульса, АД, спектр колебаний частоты пульса)	Оцениваются изменения частоты пульса, АД, вариабельность пульса (например, тонус блуждающего нерва)	Любой возраст	Применяется для любого возраста. Используется у пациентов, находящихся на ИВЛ	Неспецифичен; изменения могут происходить независимо от боли
Гормонально-метаболические измерения	Определение гормонов в образцах крови или слюны (например, кортизола, адреналина)	Любой возраст	Применяется в любом возрасте	Неспецифичен; изменения могут происходить независимо от боли; неудобен; не дает информации в реальном времени

¹ CHEOPS — шкала боли детской больницы в Восточном Онтарии; OPS — объективная шкала боли; FACS — кодовая система выражения лиц новорожденных; NIPS — шкала боли для новорожденных детей.

дошкольников и более старших детей, как правило, включают контроль дыхания и последовательное мышечное расслабление.

Отвлечение помогает детям любого возраста переключить внимание с боли на какую-либо активность. Обычно для отвлечения внимания служат пускание мыльных пузырей, музыка, видеоигры, телевизор, телефон, беседы, школа и разные игры.

Лечение гипнозом помогает детям вообразить, что все хорошо, безопасно, забавно и интересно. Такая терапия поглощает внимание детей, изменяет их чувственное восприятие, снижает боль, ме-

няет отношение к ней, искажает представление о времени, помогает отвлечься от боли и повышает чувство уверенности и самоконтроля. Этот способ лучше всего подходит школьникам и более старшим детям.

Обратная биологическая связь включает контроль дыхания, релаксацию или гипноз с применением механических устройств, обеспечивающих визуальную или слуховую обратную связь с ребенком при приближении требуемой процедуры. Обычно снижают мышечное напряжение и периферическую температуру кожи путем расширения перифериче-

ских сосудов, анальное отверстие контролируют путем сокращения и релаксации ректальных мышц. Обратная биологическая связь повышает у детей чувство владения собой и самоконтроля и особенно полезна для детей, которым требуется больше доказательств изменения, чем те, которые достигаются только с помощью гипнотерапии.

Индивидуальная психотерапия направлена на выяснение роли когнитивных, поведенческих и психологических факторов в восприятии боли и на поведение испытывающего боль. Оценка и лечение слабой адаптации к стрессу, беспокойства, депрессии, изучение нарушений, помощь в разрешении социальных и коммуникационных проблем, проблем, связанных с взаимоотношениями с окружающими, несчастьем, травмой или нежеланием посещать школу, а также выявление других проблем — все это может снизить душевные страдания и хроническую стрессовую нагрузку на ЦНС и тем самым уменьшить избыточное возбуждение и боль.

Обучение и/или психотерапия членов семьи может помочь им понять механизмы и соответствующую терапию боли, изменить их поведение, которое может непреднамеренно обострять боль, помочь родителям лучше справляться с их собственным горем и горем их ребенка и разработать план обучения ребенка самоконтролю и независимому функционированию. Приобретение родителями необходимых знаний влияет на их поведение и помогает в лечении хронической боли у детей.

Физиотерапия может быть очень полезной, особенно для детей, страдающих хронической мышечно-скелетной болью, физическое состояние которых ухудшилось из-за неактивной жизни. Лечебная гимнастика особенно способствует лучшей работе мышц и улучшает осанку, а также оказывает общее влияние на телосложение, движения тела, сон и настроение.

Чрескожная электростимуляция нервов (ЧЭН) достаточно безопасна и может применяться при многих формах локализованной боли. Дети часто находят ЧЭН полезной и эффективной, но рандомизированных клинических испытаний ЧЭН для лечения боли у детей не проводилось.

Эффективность *акупунктуры* была показана в исследованиях на взрослых людях, страдающих различной хронической или послеоперационной болью; предполагается, что ее можно использовать при миофасциальной боли, первичной дисменорее,

обострении серповидноклеточной анемии и боли в горле. Акупунктурное лечение снижает у детей частоту и интенсивность приступов мигрени и повышает действие опиатов, которое коррелирует с клиническим улучшением.

Йога является еще одним потенциальным способом лечения боли, но исследования пока проведены только на взрослых. Йога обычно включает серию поз тела, которые повышают энергию, релаксацию, силу, чувство равновесия и гибкость, а также включает определенные дыхательные упражнения.

Массажная терапия может быть очень полезной для детей с хронической болью. У детей с ювенильным ревматоидным артритом и раком и у подростков с фибромиалгией массаж глубоких тканей уменьшал чувство боли, вызывал кратковременное снижение уровня кортизола и улучшал сон и настроение.

Saxar и соски-пустышки, а лучше всего и то и другое, эффективно снижают боль, во время процедур. Такой подход особенно годится для новорожденных, но может применяться и у грудных детей до 3-месячного возраста. Соски и пустышки не следует использовать вместо анальгетиков, когда последние необходимы.

Эволюционная фармакология

Фармакокинетика и фармакодинамика анальгетиков меняются с возрастом, поэтому грудные и маленькие дети реагируют на препараты иначе, чем старшие дети и взрослые. Из-за еще незрелой ферментной системы печени период полувыведения большинства анальгетиков у новорожденных и маленьких детей увеличен, клиренс анальгетиков может различаться у маленьких и старших детей. Кровоток в почках, клубочковая фильтрация и тубулярная секреция резко возрастают в первые недели жизни и к 3–5 мес. приближаются к уровню у взрослых. Почечный клиренс анальгетиков у начинающих ходить детей и дошкольников часто выше, чем у взрослых, а у недоношенных младенцев он снижен. Имеются также различия в химическом составе тела и в связывании белков. У новорожденных вода в организме составляет большую часть общей массы тела, чем у старших детей. На долю тканей с большей перфузией, таких как мозг и сердце, у новорожденных приходится большая часть массы тела, чем на долю других тканей — мышц и жира. Из-за более низкой концентрации альбумина и α_1 -кисло-

го гликопротеида в крови белки меньше связывают ряд препаратов, что приводит к повышенному количеству свободного, несвязанного лекарственного вещества. В то же время дозы для новорожденных и маленьких детей часто рассчитываются исходя из массы тела, на основании исследований, проведенных на старших детях и взрослых.

Ацетаминофен (парацетамол), аспирин и НПВС. Ацетаминофен и НПВС вытеснили аспирин и наиболее часто используются в качестве жаропонижающих средств и неопиатных анальгетиков для приема внутрь (табл. 131.2).

Ацетаминофен — это безвредный неопиатный анальгетик и жаропонижающее средство, которое можно давать внутрь или вводить в прямую кишку. В отличие от аспирина и НПВС он не оказывает влияние на ЖКТ и тромбоциты и поэтому особенно полезен больным раком, но обладает слабым противовоспалительным свойством. Ацетаминофен оказывает токсическое действие при применении либо однократной высокой дозы, либо в результате его накопления при введении в течение многих дней (см. т. 1, п. 67.2). Передозировка ацетаминофена может привести к молниеносной печеночной недостаточности у грудных и более старших детей. Факторами риска недостаточности печени являются высокая температура тела, алкоголь и дегидратация.

Аспирин назначается при определенных ревматологических состояниях и для торможения адгезивности тромбоцитов, как при лечении болезни Кавасаки. За последние 20 лет его применение при печеночной энцефалопатии Рейе у детей значительно снизилось (см. т. 4, гл. 443).

НПВС широко используются для лечения боли и лихорадки у детей. Ибупрофен и аспирин одинаково эффективны в лечении ювенильного ревматоидного артрита у детей, но ибупрофен вызывает меньше побочных эффектов и лучше усваивается. Дополнительное введение НПВС хирургическим больным снижает потребность в опиатах (и соответственно, их побочные эффекты) на 35–40%. Хотя НПВС приносят пользу в послеоперационном периоде, они не должны служить причиной для воздержания от опиатов при необлегченной боли. Кеторолак применяется в лечении как слабой, так и сильной острой боли у пациентов, которые не в состоянии проглотить препараты.

НПВС редко оказывают побочное действие, оно включает желудочно-кишечные кровоте-

чения, дисфункцию печени и нарушение гомеостаза. Хотя в целом случаи кровотечения очень редки, НПВС не следует применять детям с риском кровотечения или с нарушением гомеостаза во время операции. Повреждение почек при кратковременном введении ибупрофена больным с эвolemией наблюдается весьма редко, но риск увеличивается при гиповолемии или дисфункции сердца. Безопасность кратковременного введения ибупрофена и ацетаминофена продемонстрирована достаточно хорошо (см. табл. 131.2).

Механизм действия НПВС включает торможение циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует продукцию простаноидов, из которых образуется арахидоновая кислота. ЦОГ имеет два основных изофермента: постоянно синтезируемая форма ЦОГ-1, которая найдена в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, печени и почках, и индуцируемая форма ЦОГ-2, присутствующая в моноцитах, периферических нервах и спинном мозге. Синтез ЦОГ-2 индуцируется при травмах и воспалении. Торможение ЦОГ-1 приводит к побочным эффектам, а торможение ЦОГ-2 оказывает обезболивающее действие. Ингибиторы ЦОГ-2 безопаснее НПВС. Клинические испытания нескольких ингибиторов ЦОГ-2 избирательного действия (например, рофекоксиб/виокс и целекоксиб/целебрекс), проведенные на взрослых, предполагают, что анальгезирующее действие этих агентов подобно действию НПВС, но при этом значительно слабее выражено побочное влияние на желудок, гомеостаз, печень и почки. У взрослых иногда наблюдались тромбоз и асептический менингит.

Опиаты. Опиаты наиболее часто применяются в случаях умеренной или сильной боли, такой как послеоперационная боль, при кризисе серповидноклеточной анемии и при раке. Опиаты можно давать внутрь, вводить в прямую кишку, через слизистую оболочку рта, чрескожно, в носовую полость, внутривенно, эпидурально, интратекально, подкожно и внутримышечно. Грудным и маленьким детям часто дают заниженные дозы опиатов из страха сильного побочного действия на дыхательную систему. При надлежащем понимании фармакокинетики и фармакодинамики опиатов детям можно надежно и эффективно обеспечивать снижение боли и страданий (бокс 131.1 и табл. 131.3).

Опиаты действуют, имитируя эндогенные опиатные пептиды, связываясь с их рецепторами в головном мозге, мозговом стволе, спинном мозге

Таблица 131.2

Общепринятые неопиатные медикаментозные средства

Препарат	Дозировка	Примечание
Ацетаминофен (парацетамол)	10–15 мг/кг внутрь каждые 4 ч 20–30 мг/кг в прямую кишку каждые 4 ч 35 мг/кг в прямую кишку каждые 6–8 ч Максимальная ежедневная доза: 90 мг/кг/сут (дети) 60 мг/кг/сут (грудные дети) 30–45 мг/кг/сут (новорожденные)	Не обладает противовоспалительным свойством; не действует на тромбоциты и желудок; токсические дозы могут вызвать печеночную недостаточность
Аспирин	10–15 мг/кг внутрь каждые 4 ч Максимальная ежедневная доза 120 мг/кг/сут (дети)	Противовоспалительное действие; пролонгированное антиагрегационное действие; может вызвать гастрит; риск гепатоцеребрального синдрома Рейе
Ибупрофен	8–10 мг/кг внутрь каждые 6 ч	Противовоспалительное действие; обратимое антиагрегационное действие; может вызвать гастрит; безопасен для детей
Напроксен	5–7 мг/кг внутрь каждые 8–12 ч	Противовоспалительное действие; обратимое антиагрегационное действие; может вызвать гастрит; оказывает более длительное действие, чем ибупрофен
Кеторолак	Нагрузочная доза 0,5 мг/кг, затем 0,25–0,5 мг/кг внутривенно каждые 56 ч максимум до 5 дней; Максимальная доза 30 мг нагрузочная, после этого максимальная доза 15 мг каждые 6 ч	Противовоспалительное действие; обратимое антиагрегационное действие; может вызвать гастрит; применяется в кратковременных ситуациях, когда невозможно давать препараты внутрь
Колитрисалицилат магния	10–20 мг/кг внутрь каждые 8–12 ч	Слабое противовоспалительное действие; более низкий риск кровотечений и гастрита, чем в случае традиционных НПВС
Амитриптилин, нор-триптилин	Амитриптилин 0,2–0,5 мг/кг каждый час, обычно максимальная доза 10–20 мг каждый час Нортриптилин обычно применяют в дозах в 2 раза выше, чем амитриптилин	Применяется при невропатической боли; улучшает сон; может усиливать действие опиатов; облегчает боль при серповидноклеточной анемии. Иногда риск аритмии; следует контролировать ритм сердца; перед введением проверить нормальный интервал Q–T. Побочные эффекты: сухость во рту, седация, запор, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, сильное сердцебиение
Габепентин (нейронтин)	Начать со 100 мг 2 или 3 раза в день, затем увеличить дозу; можно вводить до 3600 мг/сут, но нет достоверных исследований минимальной или максимальной дозы для детей	Противосудорожный препарат при невропатической боли; может вызывать седацию или головную боль
Тиоридазин (мелле-рил), респеридон, толоразин, галоперидол	Тиоридазин в дозе 5–10 мг (таблетка или жидкий концентрат); можно начать с 10 мг внутрь 3 раза в день и применять каждый час, сколько нужно, при усилении острой боли, особенно если боль сопровождается тошнотой (минимальная таблетка содержит 10 мг). Респеридон применяется особенно у детей с различными пороками развития, судорогами и хронической болью; доза 0,25–1,0 мг (прибавляется по 0,25 мг) 1 или 2 раза в день. Другие дозы см. PDR	Применяют, когда возбуждение явно усиливает болевые сигналы; часто после отмены SSRI, применявшегося в терапевтических дозах по крайней мере в течение 2 нед. Перед началом лечения проверить нормальный интервал Q–T. Побочные эффекты включают экстрапирамидные реакции и седацию, а в высоких дозах у детей с судорогами может снизить судорожный порог. Для лечения или предупреждения дистонических реакций можно использовать дифенилгидрамин (бенадрил)
SSRI (например, флуоксетин)	Доза SSRI по рекомендации психиатра. Флуоксетин можно применять в очень низких дозах (например, 1 мг) детям с хронической болью при различных пороках развития	Полезны детям при синдроме беспокойства, когда возбуждение усиливает сенсорные сигналы; в низких дозах назначают при различных пороках развития; лучше всего применять наряду с психиатрическим обследованием
Раствор сахара с помощью соски или пальца перчатки	Недоношенным младенцам (гестационный возраст) <28 нед. — 0,2 мл (смазать рот); 28–32 нед. — 0,2–2,0 мл в зависимости от сосания/глотания; >32 нед. — 2 мл	Перед началом процедуры подождать 2 мин. Аналгезия может продолжаться до 8 мин. Дозу можно 1 раз повторить

Примечание: SSRI — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; PDR (Physicians' Desk Reference) — настольный справочник врача.

◆ **Бокс 131.1.** Практические рекомендации для назначения опиатов

При сильной боли препаратом выбора, как правило, считается морфин.

Оптимальная доза — это безопасная доза, облегчающая боль.

Дозу следует титровать и подходить индивидуально. Не существует оптимальной дозы для всех.

Более осторожно следует подбирать дозу совсем маленьким грудным детям, пациентам с сопутствующими болезнями, которые повышают риск или нарушают клиренс препарата, и при одновременном введении седативных средств.

Следует предвидеть и лечить периферические побочные эффекты, включая запор, тошноту и зуд.

Дозу давать достаточно часто, чтобы предотвратить возобновление сильной боли до введения следующей дозы.

При использовании опиатов больше 1 нед. дозу снижайте постепенно, чтобы избежать симптомов отмены препарата.

При переходе с парентерального введения на применение внутрь используйте соответствующие соотношения доз.

Толерантность — снижение эффекта при непрерывном введении лекарственного препарата или необходимость повышения дозы для достижения прежнего эффекта. Больным, постоянно получающим опиаты, могут быть необходимы повышающиеся дозы опиатов для анальгезии. Толерантность к угнетению дыхания развивается параллельно с толерантностью к анальгезирующему действию, поэтому при более высоких дозах опиаты не угнетают дыхания.

Зависимость — необходимость постоянного введения опиатов для предотвращения симптомов отмены (раздражение, волнение, вегетативное возбуждение, отек носовых ходов, пилоаррекция, диарея и нервная дрожь, а у новорожденных — зевание); развивается при регулярном введении опиатов или при введении высоких доз ≥ 7 дней, особенно при резкой отмене препарата; возможно, требуется постепенное снижение дозы.

Привыкание — психологическое стремление к лекарству и маниакальному поиску его. Недостаточные дозы опиатов не предотвращают привыкания и могут усилить маниакальный поиск лекарства для облегчения боли; достаточное облегчение боли позволяет отвлечь больного от опиатов.

и в периферической нервной системе. Они в зависимости от дозы угнетают дыхание и ослабляют респираторный ответ на гипоксию и гиперкапнию. Угнетающее действие опиатов на дыхание

усиливается при одновременном введении других седативных препаратов — бензодиазепинов или барбитуратов. Другие частые побочные эффекты опиатов включают запор, тошноту, рвоту, задержку мочи и зуд. Для успешного применения опиатов необходимо предварительное профилактическое лечение этих недугов. Запор наблюдается чаще всего и легко лечится. Большинству пациентов, получающих опиаты несколько дней, следует давать слабительные. Длительный запор при продолжительном применении опиатов становится проблемой. Предотвратить его можно с помощью специфических антагонистов рецепторов опиатов в кишечнике. Тошнота иногда проходит при длительном приеме опиатов, однако нередко требуются противорвотные средства, такие как фенотиазин, бутирофенон, антигистаминные препараты и новые антагонисты рецепторов серотонина. Педиатры должны быть хорошо знакомы с такими явлениями как толерантность, зависимость, отмена и привыкание (см. бокс 131.1).

Непрерывное внутривенное введение опиатов безопасно и эффективно, оно обеспечивает более постоянную концентрацию опиатов в плазме крови и лучший клинический эффект, чем периодическое внутривенное струйное введение. Одним из подходов является устройство, позволяющее пациентам самим контролировать дозу, необходимую для обеспечения анальгезии (КПА). Дети 5–6 лет успешно пользуются такой системой, а более младшим пациентам могут помогать родители и медицинские сестры. Дети, пользующиеся КПА, говорят о лучшем контроле боли и получают большее удовлетворение, чем дети, которые получают периодические внутримышечные инъекции морфина. Преимущество КПА состоит в возможности подбора доз, соответствующих как индивидуальной фармакокинетике и фармакодинамике опиата, так и изменениям интенсивности боли в течение дня. КПА вызывает и положительный психологический эффект, позволяя пациенту самому контролировать боль и снимать стресс. При КПА может снизиться общее количество вводимого опиата и наблюдаться меньше побочных эффектов. Сообщалось о случаях передозировки, когда плохо проинструктированные родители из лучших побуждений нажимали кнопку в сложных медицинских ситуациях.

Местные анестетики. Местные анестетики широко используются у детей для топического применения, кожной инфильтрации, блокады пе-

Указания к начальной дозировке анальгетиков

Препарат	Эквивалентные анальгетические дозы		Обычные начальные в/в или п/к дозы и интервалы			Обычная начальная доза для приема внутрь и интервал		Примечания
	Парентерально	Внутрь	Масса тела < 50 кг	Масса тела > 50 кг	Отношение парентеральная доза/доза внутрь	Масса тела < 50 кг	Масса тела > 50 кг	
Кодеин	Н/Р	200 мг	Н/Р	Н/Р	1:2	0,5–1 мг/кг каждые 3–4 ч	30–60 мг/кг каждые 3–4 ч	Слабый опиат, обычно дается с ацетаминофеном; не требует утروения
Морфин	10 мг	30 мг	<i>Струйно:</i> 5–8 мг каждые 2–4 ч <i>Инфузия:</i> от 0,01 мг/кг/ч в первые месяцы жизни до 0,3 мг/кг/ч более старшим новорожденным и детям	<i>Струйно:</i> 5–8 мг каждые 2–4 ч <i>Инфузия:</i> 1–1,5 мг/ч	1:3	<i>Немедленное облегчение:</i> 0,3 мг/кг каждые 3–4 ч <i>Длительное облегчение:</i> 20–35 кг: 10–15 мг каждые 8–12 ч; 35–50 кг: 15–30 мг каждые 8–12 ч	<i>Немедленное облегчение:</i> 15–20 мг каждые 3–4 ч <i>Длительное облегчение:</i> 30–45 мг каждые 8–12 ч	Сильный опиат при умеренной/сильной боли; может вызвать секрецию гистамина и свистящее дыхание у детей с астмой; самый дешевый опиат Для длительного облегчения таблетку нужно проглатывать целиком, иначе действие начинается немедленно
Оксикодон	Н/Д	30 мг	Н/Д	Н/Д	Н/Д	0,1–0,2; доступен в жидком виде (1 мг/мл)	5–10 мг каждые 3–4 ч; доступен в таблетках (5 мг); также в пролонгированной форме (каждые 12 ч) разной активности	Слабый опиат, но сильнее кодеина, слабое побочное действие на ЖКТ; более сильный и предпочтительнее гидрокодона, который всегда идет в комбинации с ацетаминофеном (например, викодин). Доступен только без ацетаминофена (комбинированная форма перкосет); используется не часто, так как требует утروения
Метадон	10 мг	20 мг	0,1 мг/кг каждые 4–8 ч	5–8 мг каждые 4–8 ч	1:2	0,2 мг/кг каждые 4–8 ч внутрь; доступен в жидкой форме и в таблетках	10 мг каждые 4–8 ч	Длительность действия 12–24 ч; применяется при определенных видах хронической боли; требует дополнительной бдительности, так как может накапливаться и вызывать отсроченную седацию. В этом случае нужно воздержаться от следующей дозы, пока не окончится седативное действие, после чего дозу значительно снижают или увеличивают интервал до 8–12 ч. Когда больных, у которых развилась толерантность к морфину или гидроморфону, переводят на метадон, у них иногда наблюдается неполная перекрестная толерантность и усиливается эффективность

Препарат	Эквивалентные анальгетические дозы		Обычные начальные в/в или п/к дозы и интервалы			Обычная начальная доза для приема внутрь и интервал		Примечания
	Парентерально	Внутри	Масса тела < 50 кг	Масса тела > 50 кг	Отношение парентеральная доза/доза внутрь	Масса тела < 50 кг	Масса тела > 50 кг	
Фентанил	100 мкг (0,1 мг)	Н/Д	<i>Струйно:</i> 0,5–1,0 мкг/кг каждые 1–2 ч <i>Инфузия:</i> 0,5–1,5 мкг/ч	<i>Струйно:</i> 25–50 мкг каждые 1–2 ч <i>Инфузия:</i> 25–75 мкг/ч	Н/Д	Скоро станут доступны наклейки для чрескожного введения в дозе 12,5 мкг/кг	Доступны наклейки для чрескожного введения; достигает равновесия через 24 ч; следует менять каждые 72 ч	Сильный анальгетик, в 70–100 раз сильнее морфина; быстрое и короткое действие; при высоких дозах и быстром введении может вызывать ригидность грудной стенки (которую можно снять налоксоном или нервно-мышечной блокадой). Полезен при кратковременных процедурах; слабое побочное действие на ЖКТ, может вызывать зуд
Гидроморфон	1,5–2 мг	3–8 мг	<i>Струйно:</i> 0,02 мг каждые 2–4 ч <i>Инфузия:</i> 0,006 мг/ч	<i>Струйно:</i> 1 мг каждые 2–4 ч <i>Инфузия:</i> 0,3 мг/ч	1:4	0,04–0,08 мг/кг каждые 3–4 ч	2–4 мг каждые 3–4 ч	Подобен морфину, но в 5 раз сильнее; более слабая стимуляция освобождения гистамина, чем у морфина
Меперидин (пептидин)	75 мг	300 мг	<i>Струйно:</i> 0,8–1,0 мг/кг каждые 2–3 ч	<i>Струйно:</i> 50–75 мг каждые 2–3 ч	1:4	2–3 мг/кг каждые 3–4 ч	100–150 мг каждые 3–4 ч	Воздерживаться, если доступны другие опиаты (особенно для длительного применения), поскольку его метаболит нормеперидин может вызвать дисфорию, возбуждение или судороги. Основное использование в низких дозах для лечения озноба и дрожания вместе с амфотерицином или компонентами крови

Примечание: Н/Р — не рекомендуется; Н/Д — не доступен.

риферических нервов, эпидуральных инъекций и при спинальной пункции. Они безопасны и эффективны. При избыточной системной концентрации они могут вызывать судороги, угнетение ЦНС, аритмию или угнетение сердечной функции. В отличие от опиатов, максимальная доза местных анестетиков должна строго соблюдаться. Педиатры должны знать о необходимости расчета доз и придерживаться инструкции.

Препараты для местной анестезии применяются в различных случаях для снижения боли, например при ушивании ран, введении внутривенного катетера, лумбальной пункции, введении катетеров в центральные артерии и вены. Тетракаин, адреналин и кокаин обеспечивают хорошую анестезию при ушивании ран, но их не следует применять на слизистых оболочках. Кокаин не самый основной препарат — комбинации тетракаина с фенилэфрином или лидокаин-адреналин-тетракаин дают такой же эффект. ЭМЛА — смесь лидокаина и прилокаина применяется для анестезии неповрежденной кожи, при венепункции, лумбальной пункции и др. ЭМЛА безопасна для новорожденных. Она намного эффективнее плацебо, но менее эффективна, чем круговая блокада пениса для обезболивания при обрезании. Сравнительное исследование ЭЛМА и дорсальной блокады пениса при обрезании показало, что ЭЛМА может вызывать покраснение пениса и появление волдырей, в этом случае ЭЛМА надо применять с осторожностью. Сначала надо проверить на небольшом участке, нет ли гиперчувствительности к ЭЛМА.

Лидокаин — это самый распространенный анестетик местного действия для инфильтрации кожи. Его максимальная безопасная доза составляет 5 мг/кг без адреналина и 6 мг/кг с адреналином. Концентрированных растворов (например, 2%) следует избегать, поскольку 0,3% раствор так же эффективен, как 1–2%, раствор меньшей концентрации можно применять в большем количестве. Например, для грудного ребенка с массой тела 5 кг при инфильтрации во время ушивания раны можно спокойно использовать дозу $5 \times 5 = 25$ мг лидокаина.

Регионарная анестезия широко используется для облегчения боли у детей после различных операций, например, на брюшной и грудной полости, ортопедических. Она также снижает потребность в системных опиатах у больных с тяжелыми легочными заболеваниями. Эпидуральная анальгезия и блокада периферических нервов прекрасно обе-

спечивают обезболивание, они безопасны даже для доношенных или недоношенных новорожденных. Спинальная анестезия может быть использована вместо общей анестезии, а также при герниорафии или операции на нижних конечностях у интубированных новорожденных с умеренной или тяжелой болезнью легких.

Специфические виды боли

При планировании лечения боли независимо от ее вида нужно рассматривать возможности как фармакологического, так и нефармакологического лечения. Разработано много простых методов релаксации, которые вместе с медикаментозными средствами могут принести максимальное облегчение боли и связанного с ней дистресса. Больной может страдать от нескольких видов боли одновременно.

Боль во время коротких процедур. Имеются разные методы предотвращения боли и недомогания при любой процедуре. Выбор метода зависит от ожидаемой интенсивности и продолжительности боли, от состояния больного и значения процедуры для ребенка и его семьи, от умения приспособиться к стрессовым нагрузкам и темперамента ребенка и родителей, от вида процедуры и от того, как ребенок в прошлом переносил болезненные процедуры. Способы снижения дистресса у детей и родителей связаны со снижением жалоб детей на боль и с наблюдением за их поведением во время боли. Поэтому наилучшая подготовка может включать информацию о процедуре и связанных с ней ожиданиях, обучение активному участию в процедуре и умению снять стресс во время нее, репетицию процедуры для повышения умения владеть собой и улучшение психологической адаптации после завершения процедуры. Видеоматериалы, релаксация, самоконтроль и дополнительные меры, такие как массаж или прикладывание холодного либо горячего, могут быть особенно полезны. В зависимости от ситуации может помочь присутствие родителей, обученных специальным методам успокоения ребенка. Все методы успокоения боли наиболее эффективны в тихой обстановке (без отвлекающих звуковых отвлечений) со спокойными родителями, а указания должны быть четкими и уверенными.

Во время процедуры могут потребоваться *аналгезия*, чтобы процедура протекала более спокойно,

введение *транквилизаторов*, чтобы сделать ее менее устрашающей, и/или *седация*, чтобы ребенок лежал неподвижно. Местная анестезия вместе с седацией и снятием напряжения должна применяться даже при таких простых процедурах, как венепункция. Обрезание новорожденных вызывает сильную боль во время процедуры, и ребенок остается раздражительным и плохо ест в течение нескольких последующих дней. При заведомо сильной боли, например, при аспирации костного мозга, местная анестезия часто бывает недостаточной и требуется введение системных агентов. Применение одних транквилизаторов не обеспечивает обезболивания, но может подавить способность ребенка сообщать об испытываемой боли.

Седация представляет собой череду реакций. Термин «*седация в сознании*» относится к состоянию, в котором пациент спит, ему удобно, он откликается на голос, самостоятельно дышит, сохранены респираторные рефлексы. Термин «*глубокая седация*» относится к состоянию, когда пациент не просыпается на голос и рефлекторные реакции в значительной степени подавлены. Доза седативного препарата, вызывающая минимальную седацию у

одного пациента, у другого может привести к полному отключению сознания и остановке дыхания. Необходимо строго следовать инструкциям о проведении мониторинга и седации у детей. Например, инструкции ААП рекомендуют проводить седацию в помещении, где имеется как оборудование для мониторинга, так и препараты и оборудование для реанимации, а седативные препараты и анальгетики должны вводить специально обученные специалисты. Один человек должен контролировать состояние ребенка, а другой квалифицированный специалист должен присутствовать на случай оказания НМП (табл. 131.4). Большинство тяжелых неблагоприятных случаев происходит при проведении седации во внебольничных условиях и без соблюдения инструкций.

Послеоперационная боль. Летальность и болезненность могут быть снижены хорошим контролем боли. К счастью, послеоперационную боль у детей можно успокаивать с помощью простых и недорогих средств без применения усовершенствованной аппаратуры. Некоторым детям и родителям могут помочь информация об операции и планах контроля боли, овладение умением предупредить

Таблица 131.4

Препараты, применяемые у детей в сознании для седации*

Препарат	Предлагаемые начальные дозы	Примечания
Мидазолам	0,05 мг/кг в/в, дозы увеличивают каждые 5–10 мин до 3–5 доз (максимальная доза 1 мг)	Хороший транквилизатор Эффект снимается флумазенилом При комбинации с опиатами дозы увеличивать осторожно
Фентанил	0,5 мкг/кг, увеличивать каждые 5 мин до 3–5 доз	Быстрая инфузия высоких доз может вызвать ригидность грудной стенки Угнетение дыхания усиливается при совместном введении с седативными препаратами
Пентобарбитал	1 мг/кг в/в, увеличивать каждые 10 мин до 3 доз 2–4 мг/кг в/м 4–6 мг/кг внутрь	Хорошее седативное Не обезболивает Часто используется во время рентгенографии Может вызвать длительную седацию
Хлоралгидрат	25–100 мг/кг внутрь или в прямую кишку за 30–40 мин до процедуры	При дозе 25–50 мг/кг более часто отсутствует седация
Кетамин	0,2–0,5 мг/кг увеличивать каждые 10 мин в 3 раза 1–2 мг/кг в/м	Совместное введение с мидазоламом может снизить риск дисфории и кошмарных сновидений Проводить седацию должны только врачи, имеющие квалификацию по глубокой седации
Пропофол	Дозы назначает анестезиолог	При в/в введении часто называется «молоком амнезии» Вводить должен анестезиолог

* Для гарантии того, что пациент получит оптимальное безопасное лечение, в США требуется, чтобы больницы разрабатывали руководства по седации в сознании, аналогичные установленным ААП. Эти руководства должны включать рекомендации по прекращению кормления перед процедурой, дозы препаратов, стратегию обеспечения больному комфортных условий, необходимый мониторинг, реанимационное оборудование и квалифицированную усовершенствованную программу по выходу из состояния седации и обеспечению эффективности и безопасности. Руководства должны также определять подгруппы пациентов повышенного риска и указывать на необходимость седации детскими анестезиологами.

и снизить беспокойство и активное участие в планировании. Помимо нефармакологических подходов, для облегчения умеренной и сильной боли назначают опиаты. Дополнительное введение других анальгетиков, таких как ацетаминофен и НПВС, может снизить потребность в опиатах. Боль следует контролировать как можно скорее, чтобы не допустить длительной боли, нарастающего беспокойства и нежелательных эффектов анальгезии, таких как угнетение дыхания. Начальная доза должна быть оптимальной, а последующие дозы вводятся в соответствии с реакцией пациента. Нужно стараться избегать введения многократных, маленьких, неэффективных доз анальгетиков. При боли от слабой до умеренной препараты лучше давать внутрь. При умеренной до сильной боли их вводят внутривенно или применяют местно, непрерывно или круглосуточно с фиксированными интервалами. Побочные эффекты нужно отслеживать и устранять; следует учитывать возможное синергическое действие анальгетиков, транквилизаторов, противорвотных и антигистаминных средств. Седацию послеоперационной боли нельзя прерывать резко в момент выписки из больницы, план контроля боли в домашних условиях следует обсудить с членами семьи.

Травматическая боль. Контроль боли и диспнею при травме могут уделять минимальное внимание, поскольку забота врачей сконцентрирована на реанимации и лечении кризисного состояния. Боль может быть вызвана самой травмой, хирургическими процедурами, ограничением в движении, ранее имевшейся болезнью, катетером в вене или артерии, трубкой и дренажом. Она может быть значительно усилена реакцией на психологический и посттравматический стресс. Выбор анальгетиков, доз, времени и способа введения должен быть продуман и подобран для каждого пациента индивидуально с учетом его общего состояния и пожеланий семьи. Частое общение с членами семьи подбадривает их, и они больше уделяют внимания нуждам ребенка. При длительной боли дозы следует подбирать с учетом компенсации физических страданий, а также разработать стратегию отмены препаратов, чтобы свести к минимуму симптомы отмены. Важно обращать внимание на цикл сон-бодрствование, потому что достаточный сон придает ребенку силы бороться с болью после пробуждения, а также на психологическую реакцию ребенка и его семьи на травму. Психологическое образование или кон-

сультации с психиатром могут помочь родителям контролировать ребенка на случай появления признаков и симптомов психологической травмы и вовремя обратиться за терапевтической помощью.

Боль при раке. ВОЗ предложила модель обезболивающей терапии при раке, известную как «лестница обезболивания» (бокс 131.2). Она состоит из повышающихся по эффективности терапевтических вмешательств при усиливающейся боли и представляет собой основу для рационального использования принимаемых внутрь препаратов до применения других способов введения, поскольку прием обезболивающих средств внутрь прост и эффективен. Терапия опиатами предпочтительна при умеренной до сильной боли. Неопиатные анальгетики применяются при слабой боли, при умеренной боли добавляются слабые опиаты, а сильные опиаты вводятся при более сильной боли. Можно добавлять вспомогательные анальгетики, при этом нужно активно лечить побочные эффекты и сопутствующие болезненные симптомы.

Хотя прием опиатов внутрь поддерживается, дети иногда не в состоянии проглотить их. Тогда используют внутривенное введение по системе КПА. Для домашнего использования имеется небольшой портативный инфузионный насос. Если доступ к венам ограничен, альтернативой является непрерывное подкожное введение опиатов (особенно морфина и гидроморфона, но не метадона или меперидина) с возможностью струйного введения или без нее. Маленькая канюля (например, размер 22) вставляется под кожу и закрепляется на груди, животе или бедре. Другим возможным путем введения опиатов является трансдермальный или через слизистую оболочку рта.

Боль при хронической болезни. Больные с хроническими болезнями, включая рак, СПИД, нервно-дегенеративные расстройства и муковисцидоз, нуждаются в паллиативном лечении, сфокусированном на улучшении качества жизни. Нефармакологические и фармакологические подходы к контролю боли и симптомов других расстройств могут быть ключевым компонентом всестороннего паллиативного лечения. Планирование индивидуального лечения основывается на прогрессировании основного заболевания, ассоциированных симптомов и общей эмоциональной реакции пациента (см. т. 1, гл. 25).

Более 90% детей и подростков, умирающих от рака, можно создать удовлетворительные условия

◆ **Бокс 131.2.** «Лестница обезболивания» при раке, предложенная ВОЗ

Этап 1

Пациентам со слабой до умеренной боли следует назначать неопиатные препараты.

Этап 2

Пациентам с умеренной до сильной боли или которым не помогло лечение на этапе 1 следует давать опиаты внутрь, предназначенные для снятия умеренной боли, в комбинации с неопиатными анальгетиками.

Этап 3

Пациентам с очень сильной болью или которым не помогло лечение на этапе 2 следует давать опиаты, предназначенные снять сильную боль, в комбинации с неопиатными анальгетиками или без них.

При постоянной, обусловленной раком болью препараты следует вводить круглосуточно с дополнительными дозами «по требованию», потому что при регулярном режиме введения в организме поддерживается постоянный уровень лекарства, что помогает предотвратить рецидив боли.

Вспомогательные медикаменты используются для лечения побочных эффектов опиатов и сопутствующей патологии.

Вспомогательные анальгетики относятся к различным классам лекарств, которые имеют иное назначение, но в специфических условиях действуют как анальгетики. При необходимости их следует использовать на любом этапе.

Обычно используемые вспомогательные анальгетики включают противосудорожные средства, антидепрессанты, местные анальгетики, кортикостероиды, антигистаминные средства, миорелаксанты, нейролептики, антихолинергические средства (в случае висцеральной боли при кишечной непроходимости) и психостимуляторы (для снижения седации, вызванной опиатной анальгезией).

путем стандартной эскалации опиатов по протоколу ВОЗ. Небольшой группе (5%) требуются огромные дозы опиатов со скоростью инфузии морфина, более чем в 100 раз превышающей стандартную. В большинстве таких случаев имеются солидные опухоли, распространяющиеся в спинной мозг, нервные корешки или сплетения, и очевидны признаки невропатической боли.

Потребность в дополнительных агентах определяется типом испытываемой пациентом боли (например, невропатическая, миофасциальная). При паллиативном лечении следует принимать во внимание и такие дополнительные меры, как массаж, гипнотерапия или духовная помощь.

Хроническая и рецидивирующая незлокачественная боль. Многие в остальном здоровые дети испытывают рецидивы или постоянную неспецифическую головную боль, боль в груди, животе или конечностях. Такие дети, у которых часто нейросенсорная боль сигнализирует об имеющейся проблеме, могут нормально развиваться и не обнаруживать признаков, предполагающих наличие тяжелого заболевания (см. т. 3, гл. 226).

Обобщение результатов тщательного биопсихосоциального анамнеза, физикального и общего обследования дает ключ к постановке диагноза. Важно установить, как боль влияет на социальное поведение, учебу и школьную посещаемость, на поведение родителей по отношению к ребенку. Лабораторные тесты и диагностические процедуры следует проводить время от времени и при этом руководствоваться клиническими показаниями. Рентгенологическое исследование ЖКТ с барием у детей с рецидивирующей болью в животе при отсутствии признаков серьезного заболевания на основании анамнеза и физикального обследования редко дает результаты. Рецидивирующая боль в животе может быть симптомом разных функциональных нарушений, например тошноты, рвоты, вздутия, диареи или запора, вызванных скорее нарушением нервной регуляции кишечника, а не структурной аномалией ЖКТ или воспалительным процессом. Невыявление нарушений при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании не говорит о том, что проблема вымышленная или психологическая.

В целом лечение хронической доброкачественной боли подчеркивает значение нефармакологического подхода, который в такой ситуации может быть полезнее избыточного введения лекарств. При заключении, что боль доброкачественная, педиатр должен: 1) не допускать перегрузки лекарствами, потому что они могут усилить боль и привести к сильной слабости; 2) быть готовым к пересмотру диагноза, если позже клиническая картина изменится; 3) понять самому и объяснить семье, что боль имеет биологическую основу (и, похоже, связана с нарушением нейрогуморальной регуляции) и, естественно, расстраивает ребенка и семью. Простое и доступное объяснение и пациентам и родственникам физиологии боли поможет им понять значение функциональной реабилитации для нормализации болевых сигналов, низкий риск дальнейших нарушений при систематиче-

ском улучшении нормальных функций, а также риск, связанный с лечением, как если бы боль была острой. Большинство людей интуитивно избегают движений болезненного места, в результате из-за неподвижности может развиваться атрофия или контрактура конечности. Кроме того, сопутствующее увеличение тревоги и беспокойства может обострить боль, сделать организм еще более уязвимым к дальнейшему развитию болезни, травме и бессилию. Для небольшой части детей с хронической болью школьные прогулы превращаются в серьезную проблему. Чтобы составить и выполнить план возвращения ребенка в школу, нужно подробно выяснить все его проблемы — семейные, познавательные, учебные, взаимоотношения с ровесниками, тревогу и другие эмоциональные проблемы. Предложение таким детям учиться дома воспринимается ими как предзнаменование плохого исхода и потому не рекомендуется.

Серповидноклеточная анемия (см. т. 4, п. 555.1). У некоторых детей с этой болезнью возможны как рецидивы острой сильной боли, так и хроническая постоянная боль. Частота и тяжесть болезненных эпизодов заметно варьируют; большинство больных серповидноклеточной анемией приходят в больницу лишь изредка и сами дома справляются с большинством своих симптомов. Успешная модель лечения включает:

- 1) самолечение и сохранение нормальной активности;
- 2) щедрые дозы опиатов и НПВС, принимаемых внутрь всегда, когда требуется;
- 3) успокаивать внезапную боль лучше по дневной программе лечения или в поликлинике, а не в ОНП или больнице;
- 4) обучение биоповеденческим методам и умению ослабить напряжение до накопления отрицательного опыта общения с медицинским персоналом.

Кеторолак может помочь снизить потребность или общую дозу опиатов и избежать госпитализации. Во время эпизодов сильной боли, требующих лечения в больнице, можно безопасно и эффективно проводить внутривенную инфузию опиатов и КПА, но во многих случаях может потребоваться осторожное титрование доз. У детей с риском острого грудного синдрома благотворное действие на боль и дыхательную функцию может оказать непрерывная эпидуральная инфузия. Следует иметь в виду и другие стратегии, такие как акупунктура

или амитриптилин для улучшения сна и повышения эффективности опиатов.

Невропатическую боль вызывает аномальное возбуждение периферической или центральной нервной системы, которое может долго сохраняться после излечения травмы или уменьшения воспаления. Боль может быть острой или хронической, часто описывается как жгучая или стреляющая и может быть обусловлена гиперчувствительностью кожи. Состояния невропатической боли отвечают более чем за 35% обращений в клиники по поводу хронической боли. Они включают посттравматическое и послеоперационное повреждение периферических нервов, фантомную боль после ампутации, боль после травмы позвоночника и вызванную метаболической невропатией. Невропатическая боль часто является причиной слабого ответа на опиаты. Имеются данные об эффективности трициклических антидепрессантов (нортриптилин или амитриптилин), противосудорожных средств (например, карбамазепин или габапентин) в лечении невропатической боли у взрослых. Определение «*сложный региональный болевой синдром типа 1*» (прежнее название — *симпатическая рефлекторная дистрофия*) относится к поврежденным частям тела, которые приобрели повышенную чувствительность, не зависящую от повреждения какого-либо специфического нерва. Гипералгезия может возникать в любом участке тела, часто в местах без особой иннервации, включая внутренние органы (например, желудок или пищевод). Лечение основывается на физиотерапии большого участка и облегчении его функции.

Литература

- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992; 89: 1110–5.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000; 105: 545–61.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2000; 108: 793–7.
- American Academy of Pediatrics, Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 1999; 103: 686–93.

American Pain Society. Pediatric chronic pain: A position statement from the American Pain Society. *Am Pain Soc Bull* 2001; 1 (11).

American Pain Society. Guidelines for the Management of Acute and Chronic Pain in Sickle Cell Disease, 1999.

Berde C. B., Sethna N. F. Analgesia for the treatment of pain in childhood. *N Engl J Med* 2002; 347(14): 1094–103.

Hyman P. E. (ed.) Pediatric Functional Bowel Disorders. — New York: Academy Professional Information Services, 1999.

Schechter N. L., Berde C. B., Yaster M. (eds.) Pain in Infants, Children, and Adolescents, 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

World Health Organization: Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children, Geneva, World Health Organization, 1998.

Адрес в Интернете

www.pediatric-pain.ca/links.html

Глава 132

Подходы к изучению
врожденных дефектов
обмена веществ

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Многие патологические состояния у детей обусловлены мутациями генов, кодирующих отдельные белки. Такие мутации приводят к изменению либо первичной структуры белка, либо количества синтезируемого белка. В результате нарушается функция соответствующего белка, будь то фермент, рецептор, транспортный белок, компонент клеточной мембраны или структурный белок. Все эти наследственные нарушения носят общее название *врожденных дефектов обмена веществ*.

Большинство мутаций не имеет клинических последствий и лишь определяют индивидуальные особенности человека (*генетический полиморфизм*). Однако некоторые из них могут приводить к различным, иногда даже смертельным, заболеваниям, которые проявляются обычно в неонатальном периоде или несколько позднее.

Существующие в настоящее время методические и финансовые ресурсы позволяют выявлять многие врожденные дефекты обмена веществ в первые дни жизни еще до клинического прояв-

ления болезни. Раннее лечение таких нарушений нередко предотвращает их патологические последствия, особенно со стороны ЦНС. Широкое распространение получила пренатальная диагностика ряда генетических аномалий в группах риска (см. т. 1, гл. 36).

Врожденные дефекты обмена веществ проявляются различными симптомами, в том числе метаболическим ацидозом с высоким или нормальным анионным интервалом, хронической рвотой, нарушением сознания, судорогами, миопатией, задержкой развития, гипогликемией, повышенным содержанием отдельных метаболитов (аминокислот, органических кислот или аммиака) в крови или моче, специфическим запахом (табл. 132.1), или такими физическими признаками, как дизморфия, кардиомегалия, сыпь, катаракта, ретинит, атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы, глухота, костные дисплазии, макроцефалия, гепатомегалия, желтуха или цирроз печени. Разделение всех этих признаков на те, которые характерны для неонатального периода, и те, которые возникают позднее, помогает установлению правильного диагноза.

Неонатальный период. Заболевания, *проявляющиеся* в неонатальном периоде, обычно протекают наиболее тяжело и в отсутствие своевременного лечения нередко приводят к смерти ребенка. Симптомы, как правило, неспецифичны и напоминают проявления сепсиса. При дифференциальной диагностике в этих случаях необходимо учитывать возможность врожденного нарушения обмена ве-

ществ, особенно в группах высокого риска, и проводить специальные исследования (рис. 132.1).

Таблица 132.1

Врожденные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся необычным запахом

Врожденный дефект метаболизма	Запах мочи
Глутаровая ацидемия (тип II)	Острый запах пота ног
Хокинсурия	Запах плавательного бассейна
Изовалериановая ацидемия	Острый запах пота ног
Болезнь кленового сиропа	Запах кленового сиропа
Гиперметионинемия	Запах вареной капусты
Множественный дефицит карбоксилаз	Запах кошачьей мочи
Синдром нарушения всасывания метионина	Хмельной запах
Фенилкетонурия	Запах мышей или плесени
Триметиламинурия	Запах тухлой рыбы
Тирозинемия	Запах вареной капусты, прогорклого масла

При рождении ребенок обычно выглядит нормальным, но уже через несколько часов проявляются заторможенность, вялое сосание, судороги и рвота. Такая динамика симптомов отличает врожденные дефекты метаболизма от многих других наследственных заболеваний или перинатальных инсультов, признаки которых видны уже в момент рождения. В некоторых случаях (при нарушении цикла мочевины, органической ацидурии, нарушении окисления жирных кислот) рвота настолько тяжела, что заставляет предположить стеноз привратника, который иногда действительно имеет место. Заторможенность, вялое сосание, судороги и кома наблюдаются и при гипогликемии (см. гл. 140 и 47) или гипокальциемии (см. п. 110.5). Эти состояния диагностируют обычно по уровню глюкозы или кальция в крови и по реакции на внутривенное введение глюкозы или кальция. Поскольку большинство врожденных дефектов обмена веществ наследуется по аутосомно-рецессивному пути, они особенно вероятны в случаях близкородственного брака родителей и/или гибели новорожденных при предшествующих родах. Некоторые врожденные дефекты обмена веществ более характерны для определенных групп населения. Например, тирозинемия типа I чаще встречается у канадцев французского происхождения (в Квебеке). Поэтому выяснение этнической при-

надлежности больных помогает установлению диагноза. При *физикальном обследовании* обычно обнаруживают неспецифические изменения, преимущественно ЦНС. Нередко выявляется и гепатомегалия. Важнейшее диагностическое значение может иметь необычный запах ребенка и его выделений (см. табл. 132.1). При болезни кленового сиропа, например, сам ребенок и его моча обладают совершенно особым запахом.

Диагностика обычно требует специальных лабораторных исследований. Для выяснения основных причин нарушений обмена веществ определяют концентрацию глюкозы, аммиака, бикарбоната в крови и рН сыворотки (см. рис. 132.1). В основе повышения уровня аммиака в крови, как правило, лежит недостаточность ферментов цикла мочевины. Содержание бикарбоната в сыворотке крови и ее рН при этом обычно нормальные, и только определение уровня аммиака в крови с последующей терапией позволяет предотвратить тяжелые последствия заболевания. Уровень аммиака в крови возрастает и при некоторых нарушениях обмена органических кислот, но для таких случаев характерен тяжелый ацидоз.

Клиническая симптоматика на фоне нормального уровня аммиака, бикарбоната и рН крови может проявляться нарушением обмена аминокислот, не участвующих в цикле мочевины (например, при глицинемии), или галактозы (галактоземия). При галактоземии у новорожденных возможна также гипогликемия, катаракта, гепатомегалия, асцит и желтуха.

Если срочно не начать лечение, большинство врожденных дефектов обмена веществ, проявляющихся в неонатальном периоде, приводит к смерти ребенка. Установление конкретного диагноза, даже в случаях неизбежной гибели новорожденного, крайне важно для генетического консультирования родителей (см. т. 1, гл. 32). Необходимо стремиться к установлению диагноза при жизни ребенка, так как посмертные исследования далеко не всегда дают надежные результаты. Диагностике способствуют определение метаболитов или продуктов побочных биохимических реакций, прямые исследования активности ферментов, анализ геномной ДНК, функциональные пробы, лучевые методы исследования ЦНС, а также изучение биоптатов или аутопсийного материала. Применение масс-спектропии позволяет диагностировать многие метаболические нарушения еще до их клинического проявления.

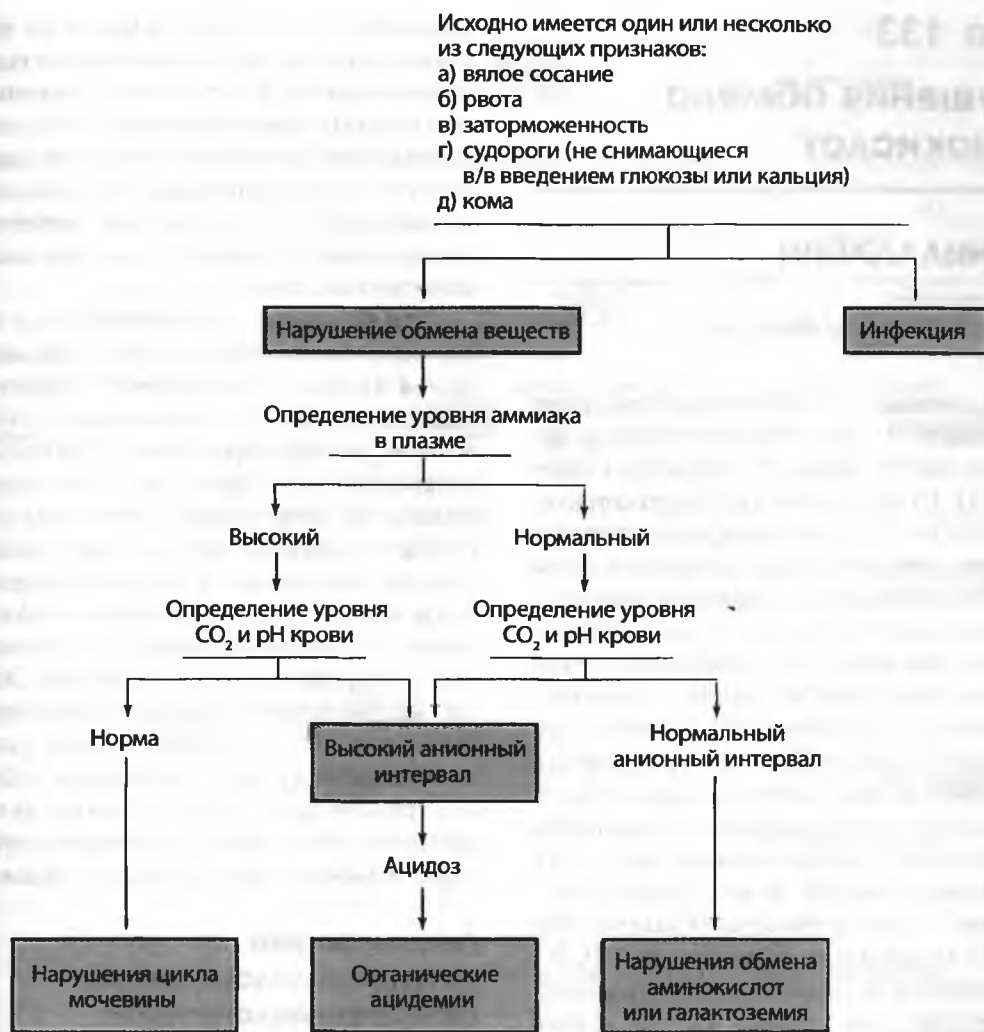


Рис. 132.1. Обследование новорожденных при подозрении на нарушение обмена веществ. Данный протокол применим для большинства нарушений обмена веществ у новорожденных

Постнатальный период. Врожденные дефекты обмена веществ, при которых клинические симптомы развиваются медленнее, обычно характеризуются более благоприятным течением. Диагностика таких нарушений иногда запаздывает на месяцы и даже годы. Начальные симптомы, как правило, также неспецифичны, и их иногда ошибочно принимают за последствия недиагностированного перинатального инсульта.

Для медленно проявляющихся врожденных дефектов обмена веществ характерны задержка психического и физического развития, нарушение двигательных функций, судороги, миопатия, приступы рвоты с комой и нарушением функции печени, а также кардиомиопатия. В промежутках между

острыми *клиническими проявлениями* ребенок выглядит здоровым. Приступы обычно провоцируются стрессом или инфекциями, и каждый из них может оказаться смертельным. Врожденные дефекты метаболизма следует предполагать во всех случаях:

- 1) необъяснимой задержки психического и физического развития, нарушения двигательных функций или судорог;
- 2) появления необычного запаха, особенно в период обострения заболевания;
- 3) приступов необъяснимой рвоты, ацидоза, помутнения сознания или комы;
- 4) гепатомегалии;
- 5) мочекаменной болезни;
- 6) мышечной слабости или кардиомиопатии.

Глава 133

Нарушения обмена аминокислот

133.1. ФЕНИЛАЛАНИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Незаменимая аминокислота фенилаланин поступает в организм с пищей и, если непосредственно не используется для синтеза белка, превращается в тирозин (рис. 133.1). Недостаточность фенилаланингидроксилазы или ее кофермента тетрагидробиоптерина приводит к накоплению фенилаланина в крови и ЦНС. Тяжесть гиперфенилаланинемии зависит от степени недостаточности фермента. Уровень фенилаланина в плазме при этом может колебаться от очень высоких (более 20 мг%, или 1200 мкМ, — классическая фенилкетонурия) до относительно небольших (2–6 мг%, или 120–360 мкМ). У новорожденных с концентрацией фенилаланина в плазме более 20 мг% эта аминокислота превращается в фенилкетоны (фенилпируват и фенилацетат, см. рис. 133.1), которые выводятся с мочой, от чего и зависит название болезни — *фенилкетонурия*. Сами по себе фенилкетоны не приводят к нарушениям ЦНС, которые формируют основные клинические симптомы заболевания, и их уровень в крови и моче просто отражает его тяжесть. Причиной же таких нарушений служит повышенная концентрация фенилаланина в мозговой ткани, препятствующая поступлению в нее других крупных аминокислот (тирозина и триптофана). Описаны случаи полного сохранения интеллекта у больных с классической фенилкетонурией, несмотря на отсутствие лечения. Содержание фенилаланина в головном мозге у таких больных по данным магнитно-резонансной спектроскопии и МРТ практически не отличается от нормы.

Классическая фенилкетонурия

При уровне фенилаланина в плазме выше 20 мг%, как правило, возникают признаки и симптомы классической фенилкетонурии.

Клинические проявления. При рождении дети выглядят нормальными. Умственная отсталость

развивается постепенно и может не проявиться в первые месяцы жизни. Она обычно выражена достаточно сильно, и в отсутствие лечения большинство больных приходится помещать в специальные учреждения. Ранним симптомом является рвота, которую иногда принимают за проявление стеноза привратника. В дальнейшем у детей отмечается гиперактивность с бесцельными движениями, ритмическим вращением и атетозом.

При физикальном обследовании такие дети выглядят более светлокочими, чем их здоровые братья и сестры. У некоторых отмечается небольшая себорейная или экзематозная сыпь, которая исчезает по мере взросления. От больных исходит неприятный запах фенилуксусной кислоты, напоминающий запах мышей или плесени. Неврологические симптомы непостоянны. Однако у большинства больных детей повышен мышечный тонус и усилены глубокие сухожильные рефлексy. Примерно у 25% больных возникают судороги, и более чем у 50% наблюдаются изменения ЭЭГ. Другие частые проявления включают микроцефалию, выдающуюся вперед верхнюю челюсть с широко расставленными зубами, гипоплазию зубной эмали и отставание в росте. В тех странах, где проводятся массовые обследования на фенилкетонурию, симптомы ее классической формы наблюдаются редко.

Легкие формы гиперфенилаланинемии, гиперфенилаланинемия без фенилкетонурии

При массовых обследованиях новорожденных на фенилкетонурию выявляются случаи, в которых исходная концентрация фенилаланина в плазме, хотя и превышает норму (2 мг%, 120 мкМ), но не достигает 20 мг% (1200 мкМ). Фенилкетоны в моче при этом отсутствуют. Однако с возрастом нарушения ЦНС все же проявляются и постепенно прогрессируют. У таких больных недостаточность фенилаланингидроксилазы или ее кофермента (тетрагидробиоптерина) выражена слабее, чем при классической фенилкетонурii. Классификация легких форм гиперфенилаланинемии в зависимости от ее степени, по-видимому, не имеет клинического значения. Любая форма этого заболевания требует исключения дефицита тетрагидробиоптерина (см. ниже).

Диагностика. Ранняя диагностика гиперфенилаланинемии основана на массовом скрининге но-

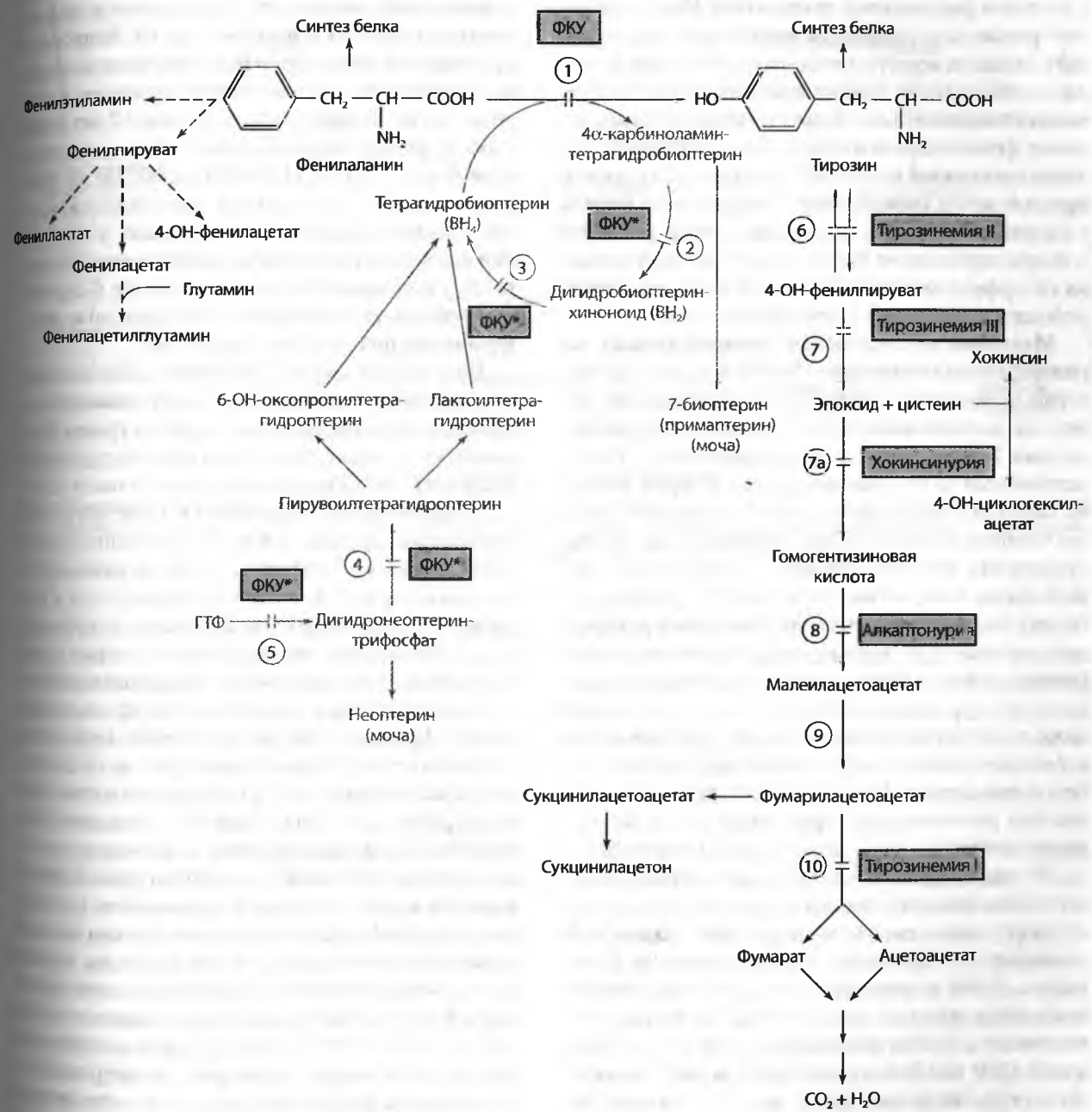


Рис. 133.1. Пути метаболизма фенилаланина и тирозина. Врожденные дефекты указаны линиями, пересекающими соответствующие реакции (стрелки). Серым выделены реакции синтеза кофермента тетрагидробиоптерина (BH₄). ФКУ (фенилкетонурия) со звездочкой (ФКУ*) означает нарушения метаболизма BH₄, влияющие на активность гидроксилазы фенилаланина, тирозина и триптофана. См. рис. 133.2 и 133.4.

Ферменты: 1 — фенилаланингидроксилаза; 2 — карбиноламиндегидратаза; 3 — дигидроптеридинредуктаза; 4 — 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза; 5 — ГТФ-циклогидролаза; 6 — тирозинаминотрансфераза; 7a — внутримолекулярная перестройка; 7+7a — 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназа; 8 — диоксигеназа гомогентизиновой кислоты; 9 — малеилацетоацетатизомераза; 10 — фумарилацетоацетатгидроксилаза

ворожденных (см. ниже), поскольку клинические симптомы развиваются постепенно. Положительные результаты скрининга необходимо подтверждать данными количественного определения фенилаланина в плазме. Программы массового обследования новорожденных не предусматривают определения фенилкетонов в моче. Однако в странах, где такие программы отсутствуют, можно предложить простой метод определения фенилкетонов (проба с хлоридом железа) у детей с задержкой развития и неврологическими нарушениями. Во всех случаях гиперфенилаланинемии необходимо исключать дефицит тетрагидробиоптерина (см. ниже).

Массовое обследование новорожденных на гиперфенилаланинемию. В США и ряде других стран применяются надежные и относительно недорогие методы массового обследования новорожденных. Все еще широко применяется метод Гатри, основанный на торможении роста бактерий, но ему на смену все чаще приходят более точные и количественные методы (флюорометрия и масс-спектрометрия). Все они требуют всего нескольких капель крови, которые помещают на фильтровальную бумагу и отправляют в центральную лабораторию для анализа. При фенилкетонурии концентрация фенилаланина в крови может достигать диагностического уровня уже через 4 ч после рождения даже в отсутствие белкового питания. Однако во избежание ложноотрицательных результатов, особенно при легких формах заболевания, кровь для анализа рекомендуется брать лишь через 24–48 ч после рождения, когда ребенок уже накормлен.

Лечение. Цель лечения состоит в снижении содержания фенилаланина в организме. Существуют питательные смеси с низким содержанием этой аминокислоты или полностью лишенные ее. Переводить детей на соответствующую диету необходимо сразу же после установления диагноза. При постоянном уровне фенилаланина в плазме выше 6 мг% (360 мкМ) его содержание в диете должно быть столь же малым, как и при классической фенилкетонурии. При уровне фенилаланина 2–6 мг% диетические ограничения не рекомендуются. Концентрацию фенилаланина в плазме следует поддерживать максимально близкой к норме. Поскольку фенилаланин в организме не синтезируется, чрезмерное ограничение его поступления с пищей может обусловить дефицит этой аминокислоты, проявляющийся заторможенностью, отставанием в развитии, анорексией, анемией, сыпью и поно-

сом. Возможна гибель ребенка. В таких условиях незаменимой аминокислотой становится тирозин, что требует его поступления с диетой. Вопрос о допустимой степени остаточной гиперфенилаланиемии в процессе лечения остается спорным. Считается, что по крайней мере в первые 12 лет жизни уровень фенилаланина в плазме нужно удерживать в пределах 2–6 мг% (120–360 мкМ). Не до конца установлена и необходимая продолжительность диетотерапии. Однако ее отмена даже у взрослых лиц чревата ухудшением коэффициента интеллекта (IQ) и познавательной способности. Современные рекомендации сводятся к продолжению диетотерапии на протяжении всей жизни.

При легких формах гиперфенилаланинемии, обусловленной недостаточностью фенилаланин-гидроксилазы, значительного снижения уровня фенилаланина в плазме удастся достичь внутривенным введением тетрагидробиоптерина. В таких случаях ограничения фенилаланина в диете могут быть менее строгими (см. ниже). Диетотерапия требует тщательного наблюдения за уровнем фенилаланина в крови, участия специалиста-диетолога и подробного инструктирования больных и членов их семей. Правильное лечение таких больных лучше всего проводить в региональных лечебных центрах.

Беременность у женщин с гиперфенилаланинемией (фенилкетонурия у матери). Беременная женщина с гиперфенилаланинемией, не соблюдающая необходимую диету, подвержена очень большому риску рождения психически неполноценного ребенка с микроцефалией и пороками сердца. Эти осложнения зависят от уровня фенилаланина в плазме матери во время беременности. Будущая мать с гиперфенилаланинемией должна придерживаться соответствующей диеты как до, так и во время беременности. Необходимо принимать все меры к удержанию уровня фенилаланина в ее крови ниже 6 мг% (360 мкМ). Всех больных женщин детородного возраста следует предупреждать о возможности рождения у них детей с описанными врожденными аномалиями.

Гиперфенилаланинемия, обусловленная дефицитом тетрагидробиоптерина

У 1–2% новорожденных с гиперфенилаланинемией имеет место недостаточность одного из ферментов, участвующих в образовании тетрагидробиоп-

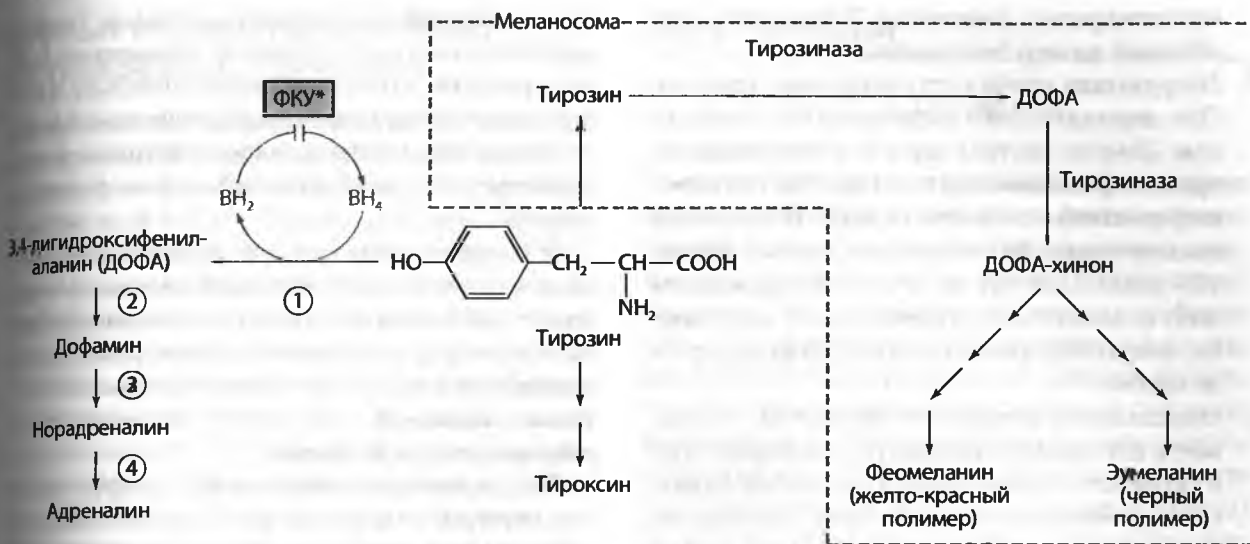


Рис. 133.2. Другие пути обмена тирозина:

ФКУ* — гиперфенилаланиемия, обусловленная дефицитом тетрагидробиоптерина (см. рис. 133.1); BH_2 — дигидробиоптеринхиноноид; BH_4 — тетрагидробиоптерин. Ферменты: 1 — тирозингидроксилаза; 2 — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; 3 — дофамингидроксилаза; 4 — фенилэтиламин-N-метилтрансфераза

тирина (рис. 133.2). Неврологические нарушения у таких детей с фенилкетонурией нарастают, несмотря на поддержание нормального уровня фенилаланина в плазме. Тетрагидробиоптерин служит коферментом не только фенилаланингидроксилазы, но и гидроксилаз тирозина и триптофана. Два последних фермента участвуют в биосинтезе нейромедиаторов дофамина (см. рис. 133.2) и серотонина (см. рис. 133.5). Тетрагидробиоптерин является коферментом и NO-синтазы, которая катализирует образование оксида азота из аргинина. В настоящее время дефицит тетрагидробиоптерина удается диагностировать на самых ранних сроках жизни, поскольку на недостаточность этого кофермента проверяют всех больных с фенилкетонурией и гиперфенилаланиемией.

Синтез тетрагидробиоптерина из ГТФ протекает через ряд ферментативных реакций (см. рис. 133.1). К его дефициту приводит недостаточность четырех ферментов. Более чем в 50% случаев выявляется недостаточность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы.

Клинические проявления. Гиперфенилаланинемия, выявляемая при обследовании новорожденных на фенилкетонурию, может указывать на дефицит тетрагидробиоптерина. Уровень фенилаланина в плазме при этом может достигать такого

при классической фенилкетонурии или находиться в пределах, характерных для более умеренных форм гиперфенилаланинемии. После 3-месячного возраста, несмотря на диетотерапию, наблюдаются такие неврологические симптомы, как недержание головы, гипотония мышц туловища («обвисающий ребенок»), недержание слюны, затрудненное глотание и миоклонические судороги.

Диагностика. Дефицит тетрагидробиоптерина и возможность его коррекции устанавливают с помощью одного из следующих исследований.

1. Определение уровня неоптерина (продукта окисления дигидронеоптеринтрифосфата) и биоптерина (продукта окисления дигидробиоптерина и тетрагидробиоптерина) в моче (см. рис. 133.1). У больных с недостаточностью ГТФ-циклогидролазы с мочой выделяется крайне мало этих продуктов. При недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы экскреция неоптерина значительно возрастает, а экскреция биоптерина снижается. При недостаточности дигидроптеридинредуктазы уровень неоптерина в моче нормален, но содержание биоптерина резко повышено, поскольку при недостаточности этого фермента дигидробиоптерин не превращается в тетрагидробиоптерин. В моче больных с недостаточностью карбинола-

миндегидратазы появляется 7-биоптерин (необычный изомер биоптерина).

2. Нагрузочная проба с тетрагидробиоптерином. При дефиците этого соединения его прием (в дозе 20 мг/кг внутрь) через 4–8 ч нормализует уровень фенилаланина в плазме. Данная проба информативна лишь при исходно повышенной концентрации фенилаланина в крови (более 400 мкМ). Поэтому за 2 сут до ее проведения либо отменяют диетотерапию, либо назначают бо́льшую дозу фенилаланина (100 мг/кг) за 3 ч до пробы.
3. Определение активности ферментов. Активность дигидроптеридинредуктазы определяют в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге (как при массовых обследованиях). Активность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы можно определять в печени, почках и эритроцитах, активность карбиноламиндегидратазы — в печени и почках, активность ГТФ-циклогидролазы — в печени, лимфоцитах или фибробластах, стимулированных интерфероном- γ (в нестимулированных клетках активность фермента в норме очень мала).

Лечение. Цель лечения заключается в устранении гиперфенилаланинемии и дефицита нейромедиаторов в ЦНС.

Устранение гиперфенилаланинемии при дефиците кофермента необходимо потому, что высокий уровень фенилаланина препятствует поступлению предшественников нейромедиаторов (тирозина и триптофана) в головной мозг. Концентрацию фенилаланина в плазме следует поддерживать на уровне, максимально близком к нормальному (менее 6 мг%). Этого можно достичь, назначая тетрагидробиоптерин внутрь на фоне диеты с низким содержанием фенилаланина. Дети с недостаточностью ГТФ-циклогидролазы и 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы легче поддаются лечению тетрагидробиоптерином (5–10 мг/кг в сутки), чем больные с недостаточностью дигидроптеридинредуктазы. В последнем случае требуются более высокие дозы тетрагидробиоптерина (20 мг/кг в сутки). Препараты тетрагидробиоптерина для заместительной терапии весьма дороги.

Даже в случае нормализации уровня фенилаланина в плазме на фоне приема тетрагидробиоптерина рекомендуется вводить больным предшественники недостающих нейромедиаторов, а

именно леводофу и 5-гидрокситриптофан. Тетрагидробиоптерин слабо повышает образование нейромедиаторов в головном мозге, поскольку плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. При недостаточности дигидроптеридинредуктазы рекомендуется также добавлять к диете фолиевую кислоту.

У больных с дефицитом тетрагидробиоптерина из-за недостаточности дофамина (основного эндогенного ингибитора секреции пролактина) наблюдается гиперпролактинемия. Определение уровня пролактина в сыворотке крови таких больных позволяет судить об адекватности заместительной нейромедиаторной терапии.

Ряд соединений (триметоприм, сульфаметоксазол, метотрексат и другие противолейкозные средства) снижает активность дигидроптеридинредуктазы. Поэтому при дефиците тетрагидробиоптерина их следует применять с осторожностью.

Генетика и распространенность. Все нарушения, обуславливающие гиперфенилаланинанию, наследуются аутосомно-рецессивным путем. В США распространенность фенилкетонурии составляет 1:14 000–1:20 000 новорожденных, а распространенность гиперфенилаланинемии без фенилкетонурии — 1:50 000. Среди белого населения и коренных жителей Америки это заболевание встречается чаще, чем у афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки и Азии. Ген фенилаланингидроксилазы локализован на хромосоме 12 (q22–q24.1), причем в пораженных семьях выявлено 400 различных мутаций этого гена. Большинство больных представляют собой смешанные гетерозиготы по двум разным мутантным аллелям.

Идентифицированы и гены ферментов, участвующих в биосинтезе тетрагидробиоптерина. Как и мутации гена фенилаланингидроксилазы, в разных пораженных семьях выявлены многочисленные различные мутации этих генов. Ген 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (мутации которого являются наиболее частой причиной дефицита тетрагидробиоптерина) расположен на хромосоме 11 (q22.3–22.3), ген дигидроптеридинредуктазы — на хромосоме 4 (p15.3), а гены карбиноламиндегидратазы и ГТФ-циклогидролазы на хромосомах 10 (q22) и 17 (q22.1–22.2) соответственно. *Пренатальная диагностика* основана на исследовании биоптатов ворсин хориона с помощью специфических генетических зондов.

Дефицит тетрагидробиоптерина без гиперфенилаланинемии

Наследственная прогрессирующая дистония, аутосомно-доминантная чувствительная к ДОФА дистония, синдром Сегавы (см. также т. 5, п. 620.3). В основе этой редкой формы дистонии, впервые описанной в Японии, лежит недостаточность ГТФ-циклогидролазы. Заболевание наследуется аутосомно-доминантным путем и у девочек встречается в 4 раза чаще, чем у мальчиков.

Клинические проявления возникают обычно в 5–6-летнем возрасте. Вначале поражаются ноги, а через несколько лет и руки. В некоторых случаях первые проявления включают кривошею, дистонию рук и нарушение координации. До этого ребенок развивается нормально. Тяжесть симптомов явно зависит от времени суток: к концу дня они становятся более выраженными, а за ночь ослабевают. С возрастом могут появляться и признаки паркинсонизма. У таких детей иногда ошибочно диагностируют церебральный паралич. Заболевание может начинаться и в зрелом возрасте.

При *лабораторных исследованиях* обнаруживаются снижение уровня тетрагидробиоптерина и неоптерина в СМЖ в отсутствие гиперфенилаланинемии. Может снижаться и содержание дофамина и его метаболитов (гомованилиновой кислоты) в СМЖ. Считается, что при этом состоянии недостаточность фермента выражена слабее, чем при аутосомно-рецессивной форме заболевания, сопровождающейся гиперфенилаланинемией. Возможность бессимптомного носительства дефекта свидетельствует о роли других факторов или генов в патогенезе заболевания.

Диагноз подтверждают исследованием уровня тетрагидробиоптерина и неоптерина в СМЖ, определением активности фермента (см. выше) и идентификацией генного дефекта. По клиническим проявлениям это состояние следует отличать от дистоний, имеющих другие причины, и детского паркинсонизма, особенно вследствие недостаточности тирозингидроксилазы (см. п. 133.2) и декарбоксилазы ароматических аминокислот. В пользу недостаточности ГТФ-циклогидролазы свидетельствует четкая зависимость тяжести симптомов от времени суток.

Лечение леводофой в сочетании с периферическими ингибиторами дофа-декарбоксилазы, как правило, быстро улучшает состояние больных.

133.2. ТИРОЗИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Тирозин содержится в пищевых белках и, кроме того, образуется в организме из фенилаланина. Он участвует в синтезе эндогенных белков и служит предшественником дофамина, норадреналина, адреналина, меланина и тироксина. Избыток тирозина превращается в углекислоту и воду (см. рис. 133.1). К гипертирозинемии приводит недостаточность тирозинаминотрансферазы, 4-гидрокси-фенилпируватдиоксигеназы или фумарилацетатгидролазы. Однако лишь при недостаточности тирозинаминотрансферазы (тирозинемия типа II) проявления заболевания зависят от высокого уровня тирозина. Роль избытка тирозина в патогенезе патологических симптомов при недостаточности остальных двух ферментов остается неясной.

Недостаточность других ферментов обмена тирозина слабо сказывается на уровне тирозина в крови. *Приобретенная гипертирозинемия* наблюдается при тяжелой печеночной недостаточности, цинге (витамин С является коферментом 4-гидрокси-фенилпируватдиоксигеназы) и тиреотоксикозе.

Тирозинемия типа I (тирозиноз, наследственная тирозинемия, печеночно-почечная тирозинемия)

Для этого состояния, обусловленного недостаточностью фумарилацетатгидролазы, характерно лишь умеренное повышение уровня тирозина в сыворотке крови, тем не менее оно сопровождается тяжелыми поражениями почек, печени и ЦНС. Считается, что это связано с накоплением промежуточных продуктов обмена тирозина, особенно сукцинилацетона, в организме.

Клинические проявления. Описание клиники тирозинемии типа I основано на наблюдениях за больными детьми в канадских семьях французского происхождения, у которых болезнь протекает более тяжело, чем у представителей других этнических групп.

Симптомы обычно возникают лишь после 2-недельного или даже годовалого возраста. Чем раньше проявляется болезнь, тем хуже ее прогноз. Если симптомы развиваются до 2-месячного возраста, смертность в течение года достигает 60%, но при

их появлении после 6-месячного возраста она снижается до 4%.

В основном поражаются печень, периферические нервы и почки. Болезнь обычно начинается с *печеночного криза* во время интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся усиленным распадом белка. Часто повышается температура тела. Дети становятся раздражительными, наблюдаются рвота (иногда кровавая), кровотечения (мелена, гематурия), гепатомегалия, желтуха, повышение активности трансаминаз в сыворотке и гипогликемия. Из-за накопления метаболитов метионина от ребенка может исходить запах вареной капусты. В большинстве случаев криз разрешается спонтанно, но иногда развивается смертельная печеночная недостаточность. Между кризами обычно отмечается задержка развития, сохраняются гепатомегалия и нарушения свертывания крови. У больных, достигших 2-летнего возраста, развивается цирроз и, в конце концов, рак печени. Частота карциномы печени достигает 37%.

Почти у 40% больных детей отмечаются приступы *периферической невропатии*, напоминающие таковые при острой порфирии. Обычно они провоцируются легкими инфекционными заболеваниями и характеризуются сильной болью в мышцах ног, повышением мышечного тонуса (с выгибанием туловища и шеи), рвотой и паралитической непроходимостью кишечника. Иногда ребенок в таком состоянии сам себе наносит травмы. Примерно 30% приступов сопровождаются выраженной слабостью и параличом мышц, что может приводить к дыхательной недостаточности и смерти. Приступы продолжаются от 1 до 7 дней. В это время особенно возрастает повышенный и до приступа уровень 5-аминолевулиновой кислоты в моче (см. ниже). Однако определение этого соединения в моче имеет небольшое диагностическое и прогностическое значение.

Патология почек проявляется признаками, напоминающими синдром Фанкони: метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом, гиперфосфатурия, гипофосфатемия и витамин D-резистентный рахит. УЗИ почек часто обнаруживает нефромегалию и нефрокальциноз.

Иногда наблюдается гипертрофическая форма кардиомиопатии.

Лабораторные исследования. При лабораторных исследованиях находят нормоцитарную анемию и резкое повышение активности билиру-

бина (как прямого, так и непрямого), трансаминаз и α -фетопroteина в сыворотке крови. Повышенное содержание α -фетопroteина в крови пуповины свидетельствует о повреждении печени еще во внутриутробном периоде. Уровень факторов свертывания в крови нередко значительно снижен. Содержание тирозина и других аминокислот, особенно метионина (вероятно, из-за вторичного угнетения активности метионинаденозилтрансферазы), в сыворотке крови умеренно повышено. Обычно наблюдается аминоацидурия, гиперфосфатурия и гиофосфатемия. Возрастание экскреции 5-аминолевулиновой кислоты с мочой обусловлено, вероятно, ингибирующим действием сукцинилациетона на активность 5-аминолевулинатгидратазы. Диагностическое значение имеет присутствие сукцинилациетоксусной кислоты и сукцинилациетона в крови и моче (см. рис. 133.1). Гистологическая картина печени соответствует хроническому гепатиту и неспецифическому циррозу. Наблюдается также гиперплазия островковых клеток поджелудочной железы.

Диагноз устанавливают на основании определения активности фумарилацетатгидроксилазы в лимфоцитах, эритроцитах и биоптатах печени. Тяжесть заболевания обычно зависит от остаточной активности этого фермента. Тирозинемия типа I у детей необходимо отличать от гепатита и печеночной недостаточности, связанных с другими причинами: галактоземией, наследственной непереносимостью фруктозы, неонатальным гемохроматозом, атрезией желчных путей и гигантоклеточным гепатитом.

Лечение и прогноз. Некоторым больным помогает диета с низким содержанием фенилаланина и тирозина. Однако в большинстве случаев одна диетотерапия не препятствует прогрессированию заболевания. Весьма эффективным средством является ингибитор 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы — 2-(нитро-4-трифторметилбензоил)-1,3-циклогександион, который рекомендуется вводить на фоне диетотерапии. У больных, получающих это соединение, отсутствуют печеночные и неврологические кризы, но возможность предотвращения рака печени при его длительном введении нуждается в дальнейшем подтверждении. Наиболее эффективным методом считается пересадка печени. Пока неизвестно, позволяет ли введение химического препарата улучшить результаты пересадки печени или отложить ее проведение.

Генетика и распространенность. Тирозинемия типа I наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Ген фумарилацетоацетатгидроксилазы картирован на длинном плече хромосомы 15. В разных семьях обнаружено более 30 различных мутаций этого гена. Тирозинемия типа I чаще всего выявляется в семьях французско-канадского или скандинавского происхождения. В одном из районов провинции Квебек частота этого заболевания составляет 1:1846 живых новорожденных. Во всем мире она колеблется от 1:100 000 до 1:120 000. *Пренатальную диагностику* осуществляют путем определения сукцинилацетона в амниотической жидкости и исследования активности фермента в биоптатах ворсин хориона. В некоторых семьях возможен и прямой анализ гена.

Тирозинемия типа II (синдром Richner-Hanhart, кожно-глазная тирозинемия)

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание проявляется участками гиперкератоза на ладонях и стопах, эрозиями роговицы (как при герпесе) и задержкой психического развития. Слезотечение, покраснение и боль в глазах, светобоязнь возникают раньше кожных изменений. Повреждения роговицы обычно развиваются в первые месяцы жизни и связаны, по-видимому, с отложением тирозина. Кожные симптомы включают болезненные незудящие очаги гиперкератоза на стопах, ладонях (особенно в области возвышения большого пальца) и кончиках пальцев. Умственная отсталость, наблюдаемая менее чем у 50% больных, может приводить к самоповреждениям.

При лабораторных исследованиях находят только выраженную гипертирозинемию (20–50 мг%) и тирозинурию. Причиной заболевания является недостаточность цитозольной фракции печеночной тирозинаминотрасферазы. В отличие от тирозинемии типа I, функции печени и почек, равно как и концентрации других аминокислот в сыворотке крови, остаются нормальными.

Лечение диетой с низким содержанием тирозина и фенилаланина нормализует биохимические показатели и быстро устраняет повреждения кожи в глазах. Ранний перевод ребенка на такую диету предотвращает и умственную отсталость. Ген тирозинаминотрасферазы расположен на длинном плече хромосомы 16; в разных семьях обнаружено примерно 15 различных его мутаций. Около 50%

описанных случаев заболевания приходится на семьи итальянского происхождения.

Тирозинемия типа III (первичная недостаточность 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы)

Описано всего 4 случая этого заболевания. У всех больных имелись те или иные неврологические симптомы, но клиническая картина была неоднородной. Неясно, связаны ли клинические проявления именно с недостаточностью 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы. Заболевание начиналось в возрасте 1–17 мес. и проявлялось, в основном, задержкой развития, судорогами, приступами атаксии и неосторожным поведением. Нарушения функций печени и почек отсутствовали.

Диагноз устанавливали на основании умеренного повышения уровня тирозина в плазме (350–700 мкМ), присутствия 4-гидроксифенилпирувата и его метаболитов (4-гидроксифенилмолочной и 4-гидроксифенилуксусной кислоты) в моче и низкой активности 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы в биоптатах печени.

Диета с низким содержанием тирозина и фенилаланина и добавками витамина С приводила к резкому уменьшению уровня тирозина в плазме, но не влияла на неврологические проявления болезни. Тип наследования этой патологии неизвестен.

Транзиторная тирозинемия новорожденных

У небольшого числа новорожденных в первые 2 нед. жизни уровень тирозина в плазме возрастает до 60 мг%. Чаще всего это наблюдается у недоношенных детей, получающих большие количества белка. Считают, что тирозинемия в таких случаях связана с задержкой образования 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы. В отдельных случаях отмечались заторможенность, вялое сосание и снижение двигательной активности, но большинство больных не имели никаких отклонений от нормы и попадали под врачебное наблюдение лишь из-за высокого уровня фенилаланина в крови, обнаруженного при массовом обследовании на фенилкетонурию. *Лабораторные исследования* выявляют значительное увеличение концентрации тирозина и в меньшей степени повышение фенилаланина в плазме. Выраженная гипертирозинемия отли-

чае это состояние от фенилкетонурии. В моче обнаруживаются 4-гидроксифенилпируват и его метаболиты (4-гидроксифенилмолочная и 4-гидроксифенилуксусная кислота). В течение первого месяца жизни гипертирозинемия обычно самопроизвольно исчезает. Уменьшение содержания белка в диете (до 2 г/кг в сутки) и введение витамина С часто приводят к быстрому снижению концентрации тирозина в плазме. У некоторых доношенных детей с транзиторной тирозинемией отмечалась легкая задержка психического развития, но ее зависимость от гипертирозинемии не доказана.

Хокинсурия

Это редкое состояние (получившее название по фамилии первой семьи с этим заболеванием) связано с недостаточностью одного из компонентов ферментного комплекса 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы (см. рис. 133.1). Блокада этапа внутримолекулярной перестройки приводит к накоплению эпоксидного промежуточного продукта, который либо восстанавливается в 4-гидроксициклогексилуксусную кислоту, либо, реагируя с глутатионом, образует необычную органическую кислоту — хокинсин (2-L-цистеин-S-ил-1,4-дигидроциклогекс-5-ен-1-ил-уксусная кислота); иногда при этом состоянии развивается вторичный дефицит глутатиона.

Симптомы заболевания возникают только после прекращения грудного вскармливания и перевода ребенка на богатую белком диету. Обычно отмечают выраженный метаболический ацидоз, кетоз, задержка развития, небольшое увеличение печени и необычный запах (плавательного бассейна). Больным помогает диета с низким содержанием фенилаланина и тирозина, и к первому году жизни клинические проявления спонтанно исчезают. У взрослых заболевание, как правило, протекает бессимптомно, несмотря на сохраняющиеся нарушения обмена. Психическое развитие обычно не страдает.

В моче больных детей и взрослых обнаруживают 4-гидроксифенилпируват и его метаболиты (4-гидроксифенилмолочная и 4-гидроксифенилуксусная кислота), 5-оксопролин (из-за вторичного дефицита глутатиона), а также два совершенно необычных органических соединения — 4-гидроксициклогексуксусную кислоту и хокинсин. У одного из больных имелась легкая гипертирозинемия (196 мкМ).

Лечение состоит из низкобелковой диеты (например, грудное молоко) или диеты с малым содержанием фенилаланина и тирозина. Рекомендуются большие дозы витамина С (до 1000 мг/сут). После первого года жизни лечение не требуется. Хокинсурия наследуется как аутосомно-доминантный признак; все больные являлись гетерозиготами. Ген заболевания пока не идентифицирован.

Алкаптонурия

Причиной этого редкого (частота примерно 1:250 000) аутосомно-рецессивного заболевания служит недостаточность оксидазы гомогентизиновой кислоты. В результате эта кислота накапливается в организме и в больших количествах выводится с мочой (см. рис. 133.1). Наиболее часто алкаптонурия обнаруживается в Доминиканской Республике и Словакии.

Клинические проявления включают охроноз и артрит. Единственный признак заболевания у детей — потемнение оставленной на некоторое время мочи (почти до черного цвета). Это обусловлено окислением и полимеризацией гомогентизиновой кислоты при щелочном рН. Моча может оставаться светлой в течение многих часов, и диагноз поэтому нередко устанавливают лишь в зрелом возрасте, когда проявляется охроноз и артрит. *Охронозом* — потемнение хрящей и других мезенхимальных тканей, связанное с медленным накоплением в них черного полимера гомогентизиновой кислоты. Клинически он проявляется черноватыми пятнами на склерах или диффузной пигментацией конъюнктивы, роговицы и ушных хрящей. С возрастом почти у всех больных развивается *артрит*. Поражаются крупные суставы (позвоночные, бедренные и коленные), причем у мужчин болезнь обычно протекает тяжелее, чем у женщин. Симптоматика напоминает таковую при ревматоидном артрите, но рентгенологическая картина типична для остеоартрита. Весьма характерны дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника — сужение суставных пространств со слиянием тел позвонков. Патогенез артрита неясен. Нередко отмечается также кальцификация сердечных клапанов; учащаются и случаи инфаркта миокарда.

Диагноз подтверждается высоким уровнем гомогентизиновой кислоты в моче. Экскреция этого соединения может достигать 4–8 г/сут. Гомогентизиновая кислота представляет собой мощный вос-

охраняющий агент, дающий положительную реакцию с растворами Фелинга или Бенедикта (но не с глюкозооксидазой). Темная моча при отравлении фенолом или при меланоцитарных опухолях не обладает восстановительными свойствами. Оксидоза гомогентизиновой кислоты экспрессируется только в печени и почках. Ген алкаптонурии картирован на длинном плече хромосомы 3, и при этом заболевании выявлено несколько его разных мутаций.

Способов *лечения* алкаптонурии не существует. Нитизинон тормозит образование гомогентизиновой кислоты, но его эффективность при длительном применении неизвестна.

Недостаточность тирозингидроксилазы (детский паркинсонизм, ауtosомно-рецессивная ДОФА-чувствительная дистония) (см. т. 5, п. 620.3)

Этот фермент катализирует образование L-дофа из тирозина (см. рис. 133.2). Его недостаточность наблюдается у немногих детей с дистонией и паркинсонизмом. Клиническая картина напоминает ауtosомно-доминантную дистонию, обусловленную недостаточностью ГТФ-циклогидролазы (см. п. 133.1). Спектр симптомов этого заболевания выяснен не полностью.

Такие *клинические признаки*, как судорожные движения конечностей, связанные со спастичностью и ригидностью мышц, апатичное выражение лица, гипотонус, слюнотечение, окулогирные кризы и паркинсонизм могут возникать уже очень рано. В некоторых случаях имеет место задержка психомоторного развития. Выраженность симптомов не зависит от времени суток.

Лабораторные данные включают сниженный уровень дофамина и его метаболита гомованилиновой кислоты на фоне нормальной концентрации тетрагидробиоптерина и неоптерина в СМЖ. Содержание пролактина в сыворотке крови обычно повышено.

Недостаточность тирозингидроксилазы следует предполагать во всех случаях дистонии и паркинсонизма. С помощью соответствующих исследований (см. выше) исключают недостаточность ГТФ-циклогидроксилазы. *Диагноз* подтверждают вышеописанными лабораторными данными и результатами генетического анализа.

Лечение леводофой резко улучшает состояние больных. Заболевание наследуется по ауtosомно-рецессивному типу. Ген тирозингидроксилазы картирован на коротком плече хромосомы 11.

Альбинизм

Альбинизм обусловлен нарушением биосинтеза и распределения меланина, который синтезируется в особых органеллах меланоцитов — меланосомах. Меланоциты образуются в нервном гребешке зародыша и мигрируют в кожу, глаза (сосудистую оболочку и радужку) и волосные фолликулы. В глазах меланин в соседние ткани не секретируется, тогда как из кожи и волосных фолликулов он поступает в эпидермис и волосные стержни. Биосинтез меланина в глазах протекает с очень низкой скоростью, а в коже и волосных фолликулах — с очень высокой. Путь его биосинтеза выяснен не полностью (см. рис. 133.2). Конечными продуктами являются *феомеланин* (желто-красный пигмент) и *эумеланин* (черно-коричневый пигмент).

Основным *клиническим проявлением* полного альбинизма является гипопигментация кожи и волос. Отмечаются косоглазие, светобоязнь, снижение остроты зрения и красное свечение зрачка, обнаруживаемое при офтальмоскопическом исследовании. Розовая и прозрачная радужка с возрастом приобретает голубоватый или коричневый цвет. Из-за нарушения хода волокон в перекресте зрительных нервов стереоскопическое зрение отсутствует. При альбинизме перекрещивается примерно 90% волокон зрительного нерва. Это лежит в основе асимметрии вызванных зрительных потенциалов. К поздним осложнениям тяжелых форм альбинизма относятся слепота и рак кожи. Меланин присутствует и в улитке внутреннего уха, поэтому у больных возрастает чувствительность к ототоксическим средствам (например, к гентамицину).

Различают ряд клинических форм альбинизма. Некоторые из них связаны с разными мутациями одного и того же гена. Установлена роль нескольких генов (чаще всего при ауtosомно-рецессивном и редко при ауtosомно-доминантном наследовании патологии) в нарушении синтеза меланина, причем по крайней мере один из этих генов расположен на коротком плече X-хромосомы (табл. 133.1). Пока не удалось создать надежную классификацию альбинизма, основанную на характере его наследования,

активности тирозиназы или степени депигментации. Описанные ниже формы характеризуются вовлечением в процесс разных тканей и разными мутациями.

Таблица 133.1

Классификация альбинизма

Тип	Ген	Хромосома
Кожно-глазной (полный) альбинизм (КГА)		
КГА ₁ (недостаточность тирозиназы)	<i>TYR</i>	11q
КГА _{1А} (тяжелая недостаточность)	<i>TYR</i>	11q
КГА _{1В} (легкая недостаточность) ¹	<i>TYR</i>	11q
КГА ₂ (присутствие тирозиназы) ²	<i>p</i> (ген розовых глаз)	15q
Синдромы Прадера–Вилли и Ангельмана	<i>p</i>	15
КГА ₃ (рыжий, или красный КГА)	<i>TYRP1</i> ³	9p
Синдром Хержманского–Пудлака	<i>HPS1</i>	10q
Синдром Чедиака–Хигаси	<i>CHS1</i>	1q
Глазной альбинизм		
ГА ₁ (тип Нетлшипа–Фолза)	<i>OA</i>	Хр
Очаговый альбинизм		
Частичный альбинизм	<i>KIT</i>	4q
Синдром Варденбурга, типы I и III	<i>PAX3</i>	2q
Синдром Варденбурга, тип II	<i>MITF</i>	3p

¹ Включая альбинизм у аманитов, минимальное содержание пигмента, платиновый и температурозависимый варианты альбинизма.

² Включая коричневый КГА.

³ Ген связанного с тирозиназой белка 1.

Кожно-глазной (полный) альбинизм (КГА). Пигмент отсутствует везде: поражаются кожа, волосы и глаза. Существуют три генетически различные формы этой патологии: КГА₁, КГА₂ и КГА₃. При КГА₁ депигментация обычно выражена наиболее отчетливо, но клинически эти формы дифференцировать достаточно трудно. Все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

КГА₁ (недостаточность тирозиназы). В этом случае дефект локализуется в гене тирозиназы, расположенном на длинном плече хромосомы 11. Обнаружено много мутантных аллелей гена. Большинство больных являются смешанными гетерозиготами по двум разным мутантным аллелям. В соответствии с активностью фермента и в меньшей степени с клинической картиной это состояние имеет две формы: КГА_{1А} и КГА_{1В}.

КГА_{1А} (отсутствие тирозиназы). Некоторые мутации гена тирозиназы полностью лишают фермент активности. Полный альбинизм в таких случаях обычно выражен наиболее ярко. Отсутствие пигментации кожи (молочно-белый цвет тела), волос (седина) и глаз (красно-серые радужки) является уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни. У больных кожа не темнеет под воздействием солнца, и у них не бывает пигментированных родимых пятен и веснушек.

КГА_{1В}. В этих случаях мутации гена тирозиназы приводят к синтезу фермента, сохраняющего некоторую остаточную активность. Такие больные, полностью лишённые пигмента при рождении, с возрастом становятся блондинами со светло-голубыми или светло-кариими глазами. У них появляются пигментированные родимые пятна и веснушки и сохраняется способность к загару. В зависимости от степени пигментации их также разделяют на две группы с предположительно разными мутациями. При одной из форм КГА_{1В}, температурозависимом альбинизме, тирозиназа более активна в охлаждаемых участках тела, например в коже конечностей. Волосы и туловище остаются депигментированными, тогда как руки и ноги приобретают более темный цвет.

КГА₂ (нормальная активность тирозиназы). Эта наиболее распространенная форма полного альбинизма особенно часто встречается среди населения Африки. Слабая пигментация кожи и глаз, наблюдаемая при рождении, с возрастом усиливается. Желтые при рождении волосы постепенно темнеют. Имеются пигментированные родимые пятна и веснушки, но загар отсутствует. Клинически таких больных трудно отличить от лиц с КГА_{1В}. Активность тирозиназы у них нормальная. Дефект локализован в гене *p* (гене розовых глаз), расположенном на длинном плече хромосомы 15. Этот ген кодирует *p*-белок мембраны меланосом, функция которого мало изучена. Данной формой альбинизма страдают больные с синдромами Прадера–Вилли и Ангельмана, у которых имеет место делеция хромосомы 15 (см. гл. 29).

КГА₃ (рыжий альбинизм). Эта форма альбинизма обнаружена только среди африканцев, афроамериканцев и коренных жителей Новой Гвинеи. Больные в зрелом возрасте отличаются рыжеватым цветом волос и рыжевато-коричневым цветом кожи. Такой цвет кожи присущ только данной форме патологии. В подростковом возрасте клиниче-

ские проявления можно спутать с КГА₂. У больных образуется феомеланин, но не эумеланин. Мутация выявлена в гене связанного с тирозиназой белка 1 (TYRP1), функция которого неизвестна.

Синдром Херрманского–Пудлака. Этой форме кожно-глазного альбинизма с сохраненной активностью тирозиназы сопутствуют тромбоцитопатия (отсутствие плотных телец тромбоцитов) и накопление цероида в тканях. Альбинизм выражен в различной степени. Данный синдром особенно распространен среди жителей Пуэрто-Рико (с частотой примерно 1:2000). Характерна повышенная кровоточивость (носовые кровотечения и удлинение времени кровотечения). Цероидное вещество гистохимически сходно с таковым при нейрональных цероид-липофусцинозах. Накопление его в тканях ограничивает растяжимость легких, приводит к почечной недостаточности и кардиомиопатии, которые развиваются после 20–30 лет. В основе патологии лежат мутации гена *HPS1* или *HPS2*. В большинстве случаев находят мутации *HPS1*, локализованного на длинном плече хромосомы 10. Патогенез синдрома неясен.

Синдром Чедиака–Хигаси. При этой редкой аутосомно-рецессивной форме патологии наблюдается частичный альбинизм и подверженность к инфекциям; в лизосомах гранулоцитов присутствуют крупные гранулы, дающие окраску на пероксидазу (см. п. 188.3). У больных снижено число меланосом, но размеры их увеличены (макромеланосомы). У тех, кто не погибает в детстве, нередко развивается лимфолейкоз. У больных обнаружены мутации гена *CHS1*, расположенного на длинном плече хромосомы 1.

Глазной альбинизм (ГА). Обесцвечены только глаза. Присутствуют все характерные для альбинизма глазные симптомы (см. выше). Выделяют сцепленную с X-хромосомой рецессивную форму этой патологии (ГА₁). Аутосомно-рецессивный глазной альбинизм представляет собой легкий вариант КГА₂.

Глазной альбинизм 1 (ГА₁, тип Нетлшипа–Фолза). Патология полностью проявляется только у гомизиготных мужчин. Некоторые нарушения пигментации сетчатки наблюдаются и у носителей дефекта гетерозиготных женщин. Ген локализован на коротком плече X-хромосомы. Описан также сцепленный с X-хромосомой глазной альбинизм с поздно развивающейся нейросенсорной глухотой.

Очаговый альбинизм. Эта патология характеризуется очаговой гипопигментацией кожи и волос, которая проявляется сразу после рождения или развивается с возрастом.

Неполный альбинизм. Состояние наследуется как аутосомно-доминантный признак. Ребенок часто рождается с седой прядью на голове. Кожа под этой прядью депигментирована. На лице, туловище и конечностях обычно имеются белые пятна. В седой пряди и обесцвеченной коже под ней меланоциты отсутствуют. В таких случаях находят мутации гена *KIT*.

Синдром Варденбурга. При этом аутосомно-доминантном синдроме, помимо седой пряди, наблюдаются телекант, расширенная переносица, гетерохромия радужек и нейросенсорная глухота. Выделяют четыре типа синдрома Варденбурга. Тип I характеризуется смещением внутренних углов глазных щелей и обусловлен мутациями гена *PAX3*. У некоторых больных с типом II (нормальные глазные щели) находят мутации гена *MITF*. При типе III наблюдаются те же изменения, что при типе I, плюс гипоплазия и контрактуры верхних конечностей. Дефект локализуется в гене *PAX3*. Тип IV сопровождается болезнью Гиршпрунга, и в его основе лежат гетерогенные мутации разных генов (*EDN3*, *EDNRB* или *SOX10*).

133.3. МЕТИОНИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт (David S. Rosenblatt)

Из незаменимой аминокислоты метионина в организме образуется S-аденозилметионин (донор метильной группы для различных соединений) и цистеин, который синтезируется в ходе серии реакций *транссульфирования* (рис. 133.3).

Гомоцистинурия (гомоцистинемия)

В норме бо, льшая часть гомоцистеина, промежуточного продукта деградации метионина, снова подвергается метилированию с образованием метионина. Эта сохраняющая запасы метионина реакция катализируется метионинсинтазой в присутствии метаболита фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата), служащего донором метильной группы, и кофермента метилкобаламина (метаболита

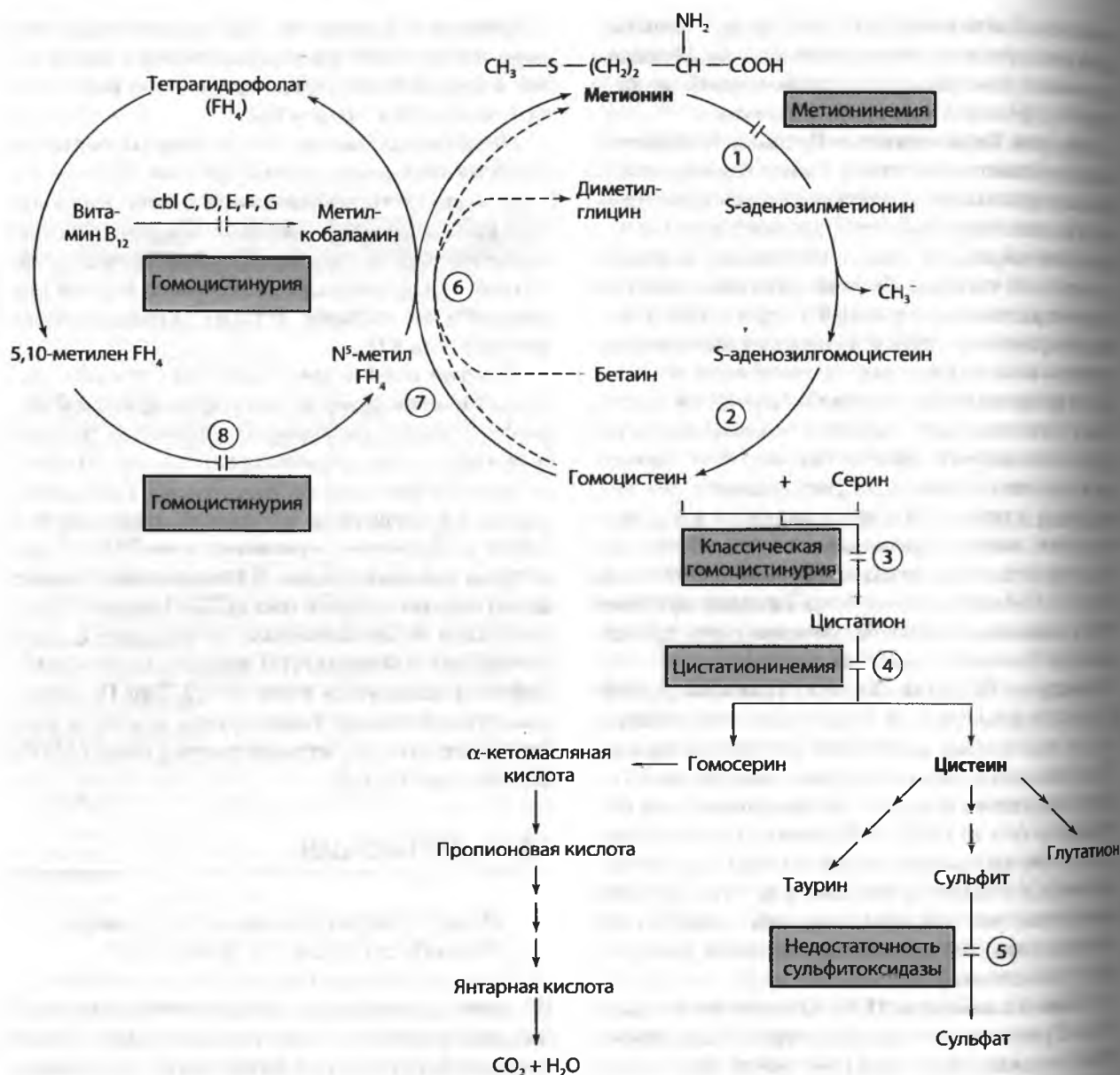


Рис. 133.3. Пути обмена серосодержащих аминокислот. Ферменты: 1 — метионинаденозилтрансфераза; 2 — аденозилгомоцистеингидролаза; 3 — цистатионсинтаза; 4 — цистатионаза; 5 — сульфитоксидаза; 6 — бетаингомоцистеинметилтрансфераза; 7 — метионинсинтаза; 8 — метилтетрагидрофолатредуктаза; Cbl — кобаламин

витамина B_{12}) (см. рис. 133.3). В плазме здоровых людей лишь 20–30% гомоцистеина (и его димера гомоцистина) находится в свободном виде. Остальное его количество связано с белками. Известно три основных формы гомоцистемии и гомоцистинурии.

Гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью цистатионинсинтазы (классическая го-

моцистинурия). Недостаточность цистатионинсинтазы — самый частый врожденный дефект обмена метионина. Примерно 40% больным помогают большие дозы витамина B_6 ; клинические проявления у них, как правило, менее выражены, а фермент сохраняет некоторую остаточную активность.

При рождении дети выглядят нормальными. Клинические симптомы в грудном возрасте не-

специфичны и часто ограничиваются задержкой развития. Диагноз устанавливают обычно после 3-летнего возраста, когда возникает подвывих (*эктопия*) хрусталиков. Это приводит к выраженной близорукости и иридодонозу (дрожанию радужки). Позднее развиваются астигматизм, глаукома, стафилома, катаракта, отслоение сетчатки и атрофия зрительных нервов. Часто (но не всегда) имеет место *умственная отсталость*. По данным международного обзора, охватывающего более 600 больных, IQ в этих случаях колеблется от 10 до 135. Более высокий IQ отмечался у больных, отвечающих на витамин В₆. Более чем в 50% случаев наблюдаются *психические и поведенческие нарушения*. Примерно 20% больных страдают судорогами. *Изменения скелета* напоминают таковые при синдроме Марфана (см. т. 1, гл. 100); больные отличаются высоким ростом, худобой, длинными конечностями и арахнодактилией. Как правило, имеют место сколиоз, впалая или килеобразная грудь, Х-образное искривление ног, полые стопы, готическое небо и тесно посаженные зубы. Цвет лица обычно светлый, глаза голубые; характерен румянец на щеках. При рентгенологическом исследовании обнаруживается генерализованный остеопороз, особенно позвоночника. В любом возрасте возможны *эпизоды тромбоэмболии* с преимущественным поражением сосудов головного мозга. В основе тромбозов лежат изменения сосудистой стенки и повышенная агрегация тромбоцитов (вследствие высокого уровня гомоцистина). К серьезным осложнениям относятся атрофия зрительных нервов, параличи, легочное сердце и тяжелая артериальная гипертензия (из-за инфарктов почек). Риск тромбоэмболии особенно возрастает после хирургических операций.

Диагностическое значение имеет повышенный уровень метионина и гомоцистина (или общего гомоцистеина) в жидких средах организма. Гомоцистин определяют в свежевыпущенной моче, поскольку он нестабилен и при стоянии мочи может разрушаться. Цистин в плазме практически отсутствует. *Диагноз* подтверждает определение активности фермента в биоптатах печени, культуре фибробластов или лимфоцитах, стимулированных фитогемагглютинином.

Лечение большими дозами витамина В₆ (200–1000 мг/сут) резко улучшает состояние некоторых больных. Эффективность лечения витамином В₆ в разных семьях может быть различной. Зачастую реакция на этот витамин отсутствует из-за дефи-

цита фолиевой кислоты. Поэтому без проверки эффекта фолиевой кислоты (1–5 мг/сут) таких больных нельзя причислять к группе резистентных к витамину В₆. Тем же, кто действительно не отвечает на такое лечение, рекомендуют диету с низким содержанием метионина и добавками цистина. Необходимость диетотерапии в остальных случаях остается спорной. Подчас добавление бетаина позволяет обойтись без каких-либо диетических ограничений. Бетин (триметилглицин, 6–9 г/сут для взрослых и 200–250 мг/кг в сутки для детей) снижает уровень гомоцистеина в жидких средах организма, способствуя его обратному метилированию в метионин (см. рис. 133.3). Такое лечение препятствует развитию сосудистой патологии у больных, которым не помогает витамин В₆.

Описано более 100 случаев благополучно завершившейся беременности у женщин с классической формой гомоцистинурии. Большинство детей родились доношенными и здоровыми. Послеродовые тромбозы у матерей наблюдались редко. Потомство 38 больных мужчин, за исключением 1 случая, было здоровым.

При *массовом обследовании* новорожденных на классическую гомоцистинурию это заболевание выявляется с частотой 1:200 000–1:350 000; в большинстве случаев обнаруживается резистентная к витамину В₆ форма. Поскольку почти 40% больных, у которых болезнь выявляется не в neonatalном периоде, а позднее, оказываются чувствительными к лечению витамином В₆, можно полагать, что при скрининге новорожденных многие случаи последней формы заболевания пропускаются. Новые методы скрининга (включая масс-спектрометрию) повышают его эффективность. В австралийском штате Новый Южный Уэльс данная патология, по-видимому, встречается особенно часто (1:60 000). Рано начатое лечение выявленных больных дает удовлетворительные результаты. При начале лечения в грудном возрасте средний IQ 16 больных с резистентной к витамину В₆ формой патологии достигал 94. Лечение предотвращает и эктопию хрусталиков.

Гомоцистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген цистатионин-β-синтазы расположен на длинном плече хромосомы 21. Определение активности фермента в культуре клеток из амниотической жидкости или ворсинах хориона позволяет осуществлять *пренатальную диагностику*. В разных семьях обнаружено более

100 различных мутаций, лежащих в основе заболевания. Большинство больных представляют собой смешанные гетерозиготы по двум разным аллелям гена. У гетерозиготных носителей симптомы обычно отсутствуют. Однако тромбоэмболия и ИБС у них развиваются чаще, чем у здоровых людей.

Гомоцистинурия, обусловленная нарушением синтеза метилкобаламина. Метилкобаламин служит коферментом метионинсинтазы, которая катализирует обратное метилирование гомоцистеина. К нарушению образования метилкобаламина могут приводить, по меньшей мере, пять различных дефектов внутриклеточного метаболизма кобаламина. Метаболизм кобаламина подробнее рассматривается при описании метилмалоновой ацидемии (см. п. 133.6, а также рис. 133.3 и 133.5). Эти пять дефектов обозначаются как *cbiC*, *cbiD*, *cbiE* (дефекты редуктазы метионинсинтазы), *cbiG* (дефект метионинсинтазы) и *cbiF*. У больных с дефектами *cbiC*, *cbiD* и *cbiF* помимо гомоцистинурии имеется метилмалоновая ацидемия, поскольку нарушено образование не только метилкобаламина, но и аденозилкобаламина (см. п. 133.6).

У больных с дефектами *cbiE* и *cbiG* не образуется только метилкобаламин и гомоцистинурия не сопровождается метилмалоновой ацидемией (см. рис. 133.5). Такие дефекты выявлены лишь в немногих случаях (12 больных с дефектом *cbiE* и 24 с дефектом *cbiG*).

Клинические проявления при всех этих дефектах сходны. В первые несколько месяцев жизни отмечаются рвота, вялое сосание, слабость мышц и задержка развития. Однако у одной больной с дефектом *cbiG* симптомы практически отсутствовали (за исключением легкого отставания в развитии), и лишь в 21 год у нее появились нарушения походки и онемение рук. При лабораторном исследовании обнаруживают мегалобластную анемию, гомоцистинурию и гипометионинемию. Мегалобластная анемия отличает эти дефекты от гомоцистинурии, сопровождающей недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы (см. ниже), а гипометионинемия отличает и то и другое от недостаточности цистатионин-β-синтазы (см. выше).

Диагноз подтверждается результатами исследований культуры фибробластов. Исследование культур амниотических клеток позволяет осуществлять пренатальную диагностику. Идентифицированы гены *cbiE* (*MTRR*) и *cbiG* (*MTR*).

Для устранения клинических и биохимических нарушений применяют витамин В₁₂ в форме гидроксикобаламина (1–2 мг/сут). Результаты лечения непостоянны.

Гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы. Этот фермент восстанавливает 5–10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, который служит донором метильной группы при превращении гомоцистеина в метионин (см. рис. 133.3).

Степень недостаточности фермента и тяжесть клинических проявлений в разных семьях значительно различаются. При полном отсутствии ферментативной активности у новорожденных наблюдаются приступы удушья и миоклонические судороги, которые могут быть причиной комы и смерти. При частичной недостаточности фермента заболевание протекает менее остро, проявляясь задержкой психического развития, судорогами, микроцефалией и спастичностью мышц. У одного 15-летнего больного, с 11 лет страдавшего умственной отсталостью, развилась шизофрения. У некоторых больных отмечаются только преждевременный атеросклероз сосудов или периферическая невропатия. У одного взрослого больного с недостаточностью этого фермента клинические симптомы вообще отсутствовали. Часто встречающийся полиморфизм гена (677C → T) приводит к термоллабильности фермента, небольшому повышению уровня общего гомоцистеина в плазме и снижению содержания фолиевой кислоты. Гомозиготность по этому полиморфизму считается фактором риска поражения сосудов и дефектов нервной трубки.

При лабораторном исследовании обнаруживают умеренную гомоцистинемию и гомоцистинурию. Уровень метионина снижен или находится на нижней границе нормы. Это отличает данное состояние от классической гомоцистинурии, обусловленной недостаточностью цистатионинсинтазы, а отсутствие мегалобластной анемии — от гомоцистинурии, связанной с нарушением образования метилкобаламина (см. выше). Среди этих больных наблюдаются также случаи тромбоэмболии. Диагноз подтверждает определение активности фермента в культуре фибробластов или лейкоцитов.

Для лечения применяли комбинацию фолиевой кислоты, витамина В₆, витамина В₁₂, метионина и бетаина. Наиболее эффективно, по-видимому, рано начатое лечение бетаином.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы расположен на коротком плече хромосомы 1. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описано немногим более 40 случаев этой патологии.

Гиперметионинемия

При заболеваниях печени, тирозинемии типа I и классической гомоцистинурии наблюдается *вторичная гиперметионинемия*. Уровень метионина в плазме повышен также у недоношенных и некоторых доношенных новорожденных, которых кормят обогащенными белком смесями. В этих случаях, по-видимому, имеет место задержка образования фермента метионинаденозилтрансферазы. Диета с ограничением белка обычно устраняет нарушения обмена. У немногих новорожденных с гомоцистинурией, выявленной при массовом обследовании, обнаружена *первичная гиперметионинемия*, обусловленная недостаточностью печеночной метионинаденозилтрансферазы (см. рис. 133.3). При сохранении остаточной активности этого фермента клинические симптомы, несмотря на гиперметионинемию, отсутствовали. В некоторых случаях ощущается неприятный запах изо рта (вареной капусты). У отдельных больных с полной недостаточностью фермента имелись неврологические нарушения, связанные с демиелинизацией нервной ткани (умственная отсталость, дистония, апраксия). Ген метионинаденозилтрансферазы локализован на длинном плече хромосомы 10, причем обнаружено несколько его мутаций, лежащих в основе заболевания. Изолированная гиперметионинемия наблюдается также при недавно выявленной недостаточности глицин-N-метилтрансферазы.

Цистатионинемия

Вторичная цистатионинемия наблюдается при дефиците витамина B₆ или B₁₂, заболеваниях печени (в частности, при галактоземии), тиреотоксикозе, гепатобластоме, нейробластоме, ганглиобластоме или нарушении реметилирования гомоцистеина.

Недостаточность цистатионазы сопровождается выраженной цистатионинурией и легкой или умеренной цистатионинемией. В норме цистатионин в крови не определяется. Недостаточность фермента наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Клинические проявления у больных отличаются крайним разнообразием. Иногда симп-

томы полностью отсутствуют, что позволяет усомниться в клиническом значении недостаточности цистатионазы. В большинстве описанных случаев цистатионинемия устранялась введением больших доз витамина B₆ (100 мг и более в сутки). При цистатионинурии также назначают витамин B₆, хотя его положительный эффект не доказан.

133.4. ЦИСТЕИН/ЦИСТИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Цистеин — это серосодержащая заменимая аминокислота, образующаяся из метионина (см. рис. 133.3). В присутствии кислорода две молекулы цистеина окисляются, образуя цистин. Наиболее частые нарушения обмена цистеина и цистина, цистинурия (см. т. 5, гл. 678) и цистиноз (см. т. 5, п. 660.3) рассматриваются в других главах.

Недостаточность сульфитоксидазы (дефицит молибденового кофермента). На последнем этапе обмена цистеина сульфит под действием сульфитоксидазы окисляется в сульфат, который выводится с мочой (см. рис. 133.3). Фермент проявляет активность лишь в присутствии молибденптеринового комплекса, получившего название молибденового кофермента. Он необходим также для функционирования у человека двух других ферментов — ксантиндегидрогеназы (которая окисляет ксантин и гипоксантин в мочевую кислоту) и альдегидоксидазы. У большинства больных, у которых вначале диагностировали недостаточность сульфитоксидазы, в дальнейшем был найден дефицит молибденового кофермента. Оба состояния наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Клинические проявления недостаточности сульфитоксидазы и дефицита молибденового кофермента одинаковы. Уже через несколько недель после рождения ребенок отказывается от груди, наблюдаются рвота, упорные судороги (тонические, клонические и миоклонические) и резкая задержка развития. У больных, переживших неонатальный период, обычно возникает двустороннее смещение хрусталиков.

С мочой у таких детей выводятся большие количества сульфата, тиосульфата, S-сульфоцистеина, ксантина и гипоксантина. Уровень мочевой кислоты в моче и крови и концентрация сульфата в моче снижены. При массовых обследованиях и количе-

ственном определении сульфита используют свежевыпущенную мочу, поскольку при комнатной температуре сульфит окисляется, что приводит к ложноотрицательным результатам анализа.

Диагноз подтверждают путем определения активности сульфитоксидазы и молибденового кофактора в фибробластах и биоптатах печени соответственно. Определение активности сульфитоксидазы в культуре амниоцитов или в ворсинках хориона позволяет проводить *пренатальную диагностику*.

Эффективных методов *лечения* не существует; большинство больных погибают в первые 2 года жизни.

133.5. ТРИПТОФАН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Незаменимая аминокислота триптофан служит предшественником никотиновой кислоты и серотонина (рис. 133.4). Возможная недостаточность различных ферментов метаболизма триптофана не дает сколько-нибудь четкой клинической картины. При болезни Хартнупа нарушено всасывание триптофана.

Болезнь Хартнупа. При данной аутосомно-рецессивной патологии нарушен транспорт нейтральных аминокислот в слизистой оболочке кишечника и почечных канальцах. В большинстве случаев *клинические симптомы* отсутствуют. Иногда отмечается повышенная светочувствительность кожи: даже после недолгого пребывания на солнце кожа грубеет и краснеет, а при более сильном воздействии солнечных лучей появляется сыпь, как при пеллагре. Иногда возникают зуд и хроническая экзема. Кожные симптомы наблюдались даже у 10-дневных детей. У некоторых больных бывают приступы атаксии: при ходьбе они переваливаются и широко расставляют ноги. Эти приступы могут продолжаться несколько дней и обычно проходят самопроизвольно. Психическое развитие, как правило, не страдает. Однако двое больных из первоначально описанной семьи были умственно отсталыми. В отдельных случаях отмечены психические нарушения, проявляющиеся раздражительностью, лабильностью настроения, депрессией и даже суицидальными попытками, что обычно совпадало с приступами атаксии. У ряда больных наблюдались низкорослость и атрофический глоссит.

Почти во всех случаях хартнуповской болезни, выявленной при скрининге новорожденных,

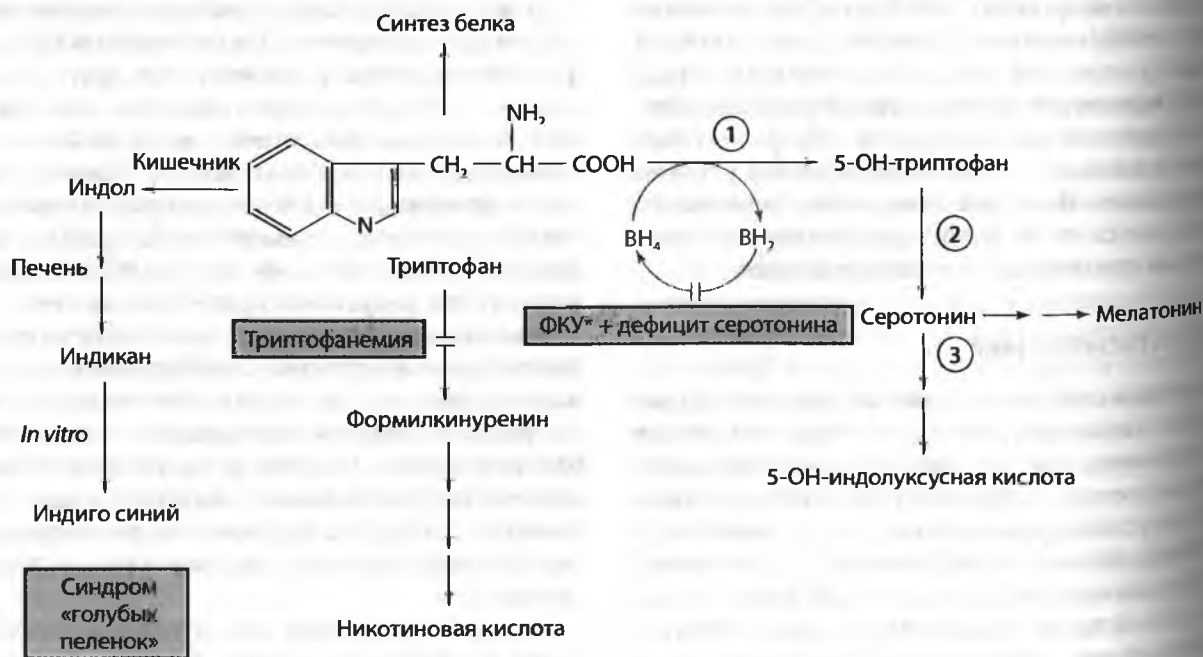


Рис. 133.4. Пути обмена триптофана. ФКУ* — гиперфенилаланинемия, обусловленная дефицитом тетрагидробиоптерина (см. рис. 133.1). Ферменты: 1 — триптофангидроксилаза; 2 — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; 3 — моноаминоксидаза

клинические симптомы отсутствовали. Это свидетельствует о роли других факторов в патогенезе заболевания.

При лабораторном исследовании находят, главным образом, повышенную экскрецию с мочой нейтральных аминокислот (аланина, серина, треонина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, тирозина, триптофана и гистидина). Экскреция пролина, гидроксипролина и аргинина остается нормальной, и это отличает хартнуповскую болезнь от других форм общей аминоацидурии, например синдрома Фанкони. Содержание нейтральных аминокислот в плазме обычно не меняется. Этот кажущийся парадокс объясняется тем, что аминокислоты всасываются и в виде дипептидов, а их транспорт при хартнуповской болезни сохраняется. Остающийся в кишечнике триптофан под действием бактерий превращается в производные индола (особенно индикан).

Диагноз устанавливают на основании четкой периодичности возникающих симптомов и характерных изменений состава мочи.

Лечение при наличии клинических симптомов сводится к введению никотиновой кислоты или никотиамида (50–300 мг/сут) и диеты с высоким содержанием белка. Из-за непостоянства клинических проявлений эффективность такого лечения оценить трудно.

133.6. ВАЛИН, ЛЕЙЦИН, ИЗОЛЕЙЦИН И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ

Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт¹ (David C. Rosenblatt)

Метаболизм этих трех незаменимых разветвленных аминокислот на первых этапах происходит сходным образом (рис. 133.5). Все промежуточные продукты представляют собой органические кислоты, и недостаточность любого из ферментов (за исключением трансаминаз), катализирующего их обмен, приводит к ацидозу. В таких условиях органические кислоты, образующиеся выше заблокированного этапа метаболизма, накапливаются в крови и выводятся

с мочой. Тяжелый ацидоз обычно развивается уже в первые дни жизни, проявляясь в основном неспецифическими симптомами. Однако некоторые из них все же позволяют предположить недостаточность определенного фермента. На рис. 133.6 приведен алгоритм обследования грудных детей с предполагаемой органической ацидезией. Окончательный диагноз, как правило, требует определения конкретных органических кислот в крови или моче и исследования активности ферментов.

Органические ацидемии характерны не только для нарушения распада разветвленных аминокислот. Органические кислоты накапливаются и при нарушении обмена лизина (см. п. 133.13), молочной (см. гл. 135) и дикарбоновых кислот (см. п. 134.1).

Болезнь кленового сиропа

Декарбоксилирование лейцина, изолейцина и валина осуществляется сложной ферментной системой (дегидрогеназой разветвленных α -кетокислот), кофактором которой служит тиаминпирофосфат (витамин B_1). Этот митохондриальный фермент состоит из четырех субъединиц — $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 и E_3 . Субъединица E_3 входит в состав и двух других дегидрогеназ, а именно пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы. При недостаточности дегидрогеназы разветвленных α -кетокислот развивается болезнь кленового сиропа (см. рис. 133.5), получившая свое название из-за специфического сладкого запаха мочи больных. На основании клинической картины и реакции больных на введение тиамина различают пять фенотипов этого заболевания.

Классическая форма болезни кленового сиропа. Эта форма характеризуется наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. При рождении ребенок выглядит здоровым, но уже на первой неделе жизни начинает плохо сосать и у него возникает рвота. Через несколько дней развивается заторможенность, переходящая в кому. При физикальном обследовании обнаруживают ригидность мышц с опистотонусом. Периоды повышения мышечного тонуса перемежаются приступами вялости мышц. Неврологические симптомы часто принимают за проявления сепсиса и менингита. В большинстве случаев возникают судороги на фоне гипогликемии. Однако, в отличие от других приступов гипогликемии, коррекция уровня глюкозы в крови не улучшает состояния больных. При обычном

¹ Дэвид С. Розенблатт принимал участие в описании метилмалоновой ацидемии.

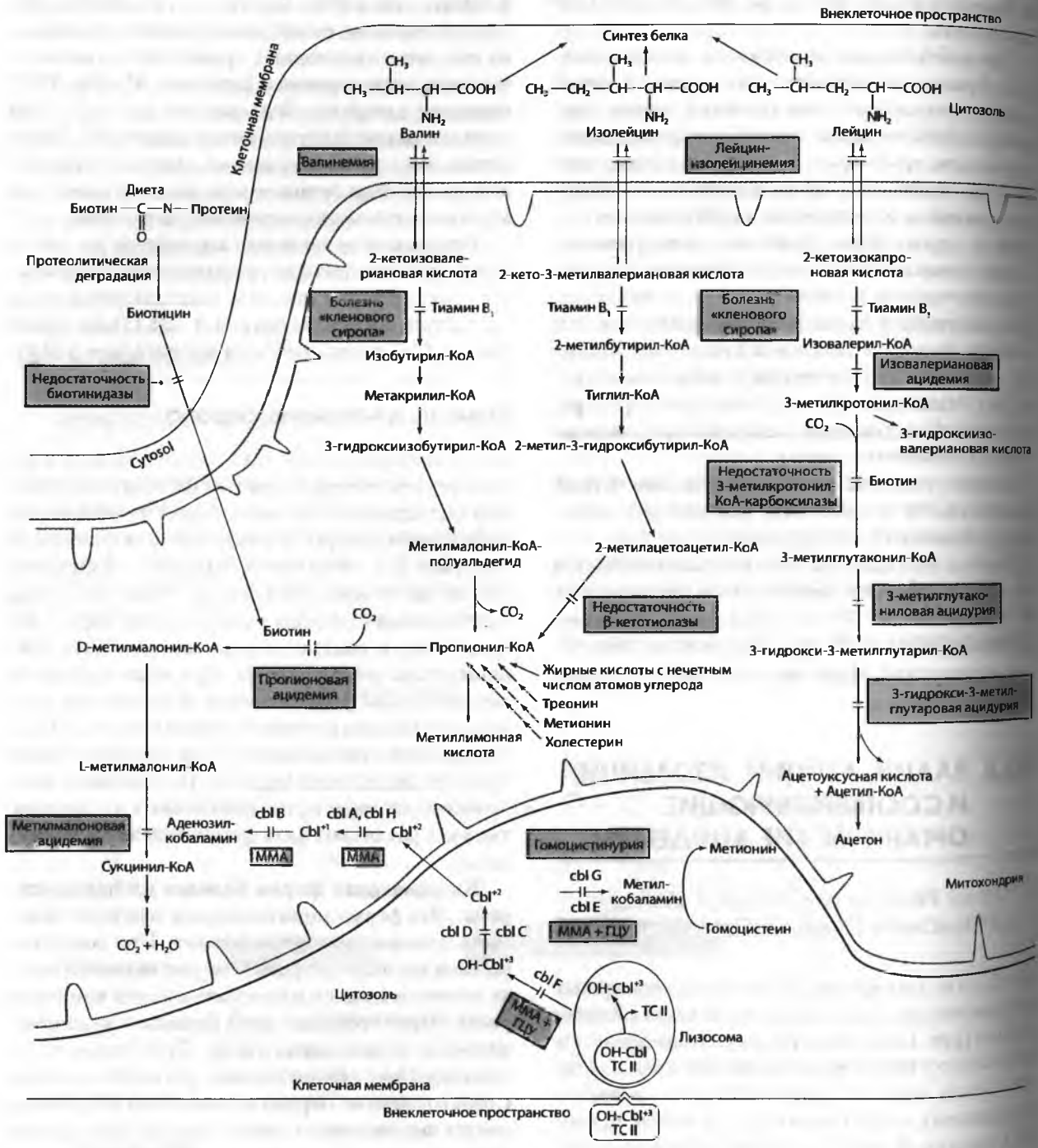


Рис. 133.5. Пути обмена разветвленных аминокислот, биотина и витамина В₁₂ (кобаламина):
 MMA — метилмалоновая ацидемия; ГЦУ — гомоцистинурия; Cbl — кобаламин; cbl — дефицит кобаламина; ОН-Cbl — гидроксикобаламин;
 ТС — транскобаламин

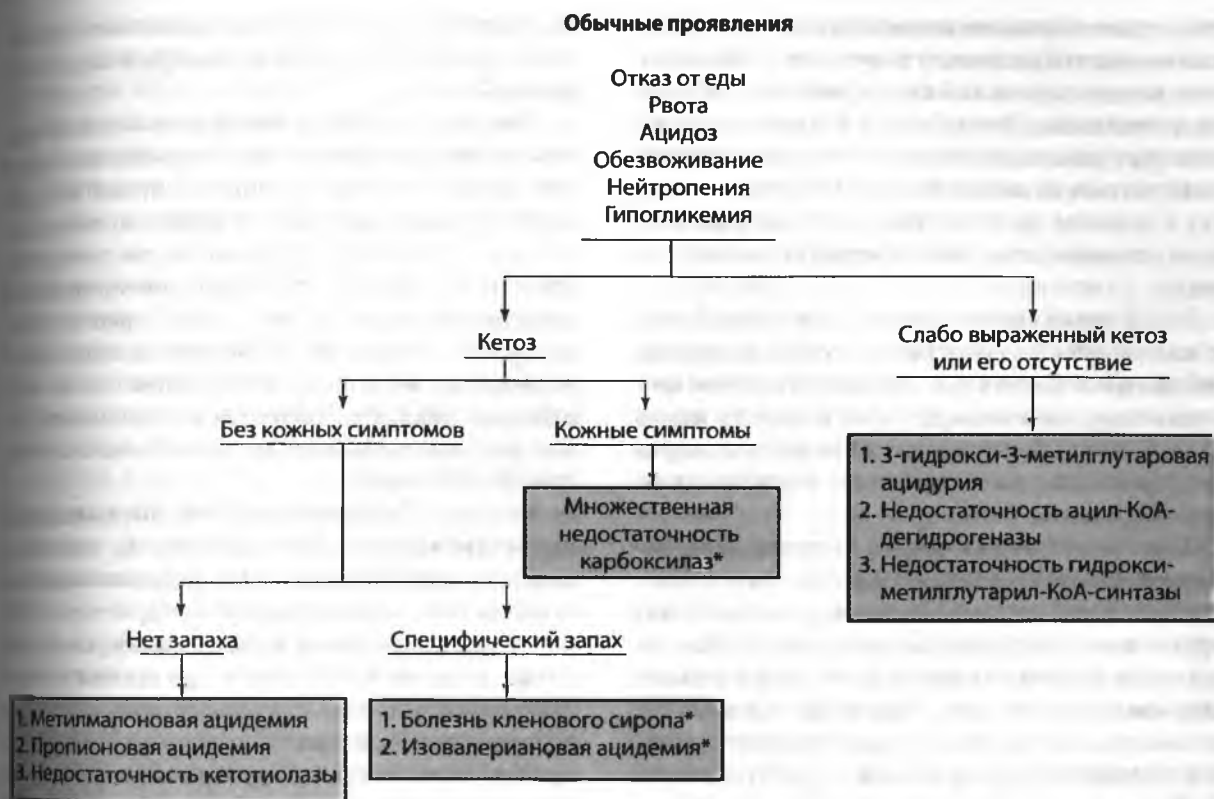


Рис. 133.6. Алгоритм дифференциальной диагностики органических ацидемий у грудных детей. Звездочкой отмечены нарушения, проявляющиеся специфическим запахом (см. текст и табл. 132.1)

Лабораторно в исследовании иногда находят лишь метаболический ацидоз. Без лечения ребенок погибает в первые недели или месяцы.

Специфический запах мочи, пота и ушной серы (см. рис. 133.6) позволяет заподозрить диагноз, который подтверждается аминокислотным анализом. Последний обнаруживает очень высокий уровень лейцина, изолейцина, валина и аллоизолейцина (отсутствующего в норме стереоизомера изолейцина) в плазме. Содержание аланина при этом снижено. Концентрация лейцина обычно наиболее высока. В моче присутствуют большие количества лейцина, изолейцина и валина, а также соответствующих кетокислот. Качественный анализ последних проводят путем добавления к моче нескольких капель 2,4-динитрофенилгидразинового реагента (0,1% в 0,1 N HCl). О положительном результате свидетельствует образование желтого осадка 2,4-динитрофенилгидразона. В остром периоде заболевания КТ и МРТ обнаруживают отек головного мозга, наиболее выраженный в мозжечке,

заднем стволе и ножке, а также внутренней капсуле. Впоследствии могут появляться признаки гипомиелинизации и атрофии мозга.

В остром периоде лечение направлено на быстрое удаление разветвленных аминокислот и их метаболитов из тканей и крови. Поскольку почки слабо выводят эти соединения, одно только введение жидкости практически не помогает. Наиболее эффективные методы — перитонеальный диализ или гемодиализ, которые следует проводить без промедления. Обычно уже через 24 ч содержание лейцина, изолейцина и валина в плазме значительно снижается. Во избежание усиленной потери белка необходимо вводить достаточное количество калорий и белка внутривенно или внутрь.

После ликвидации острого состояния больных переводят на синтетическую диету с низким содержанием разветвленных аминокислот. Поскольку лейцин, изолейцин и валин в организме не образуются, к диете следует добавлять небольшое их количество, строго контролируя их уровни в плазме.

При резком снижении концентрации изолейцина в плазме у детей развивается состояние, напоминающее *интеропатический акродерматит*. Добавление изолейцина к диете быстро и полно устраняет соответствующие симптомы. Диетотерапия должна продолжаться до конца жизни. В нескольких случаях с успехом провели трансплантацию печени, после операции дети смогли переносить обычную диету.

Отдаленный *прогноз* при классической болезни кленового сиропа остается неопределенным. Любой стресс (инфекция или хирургическое вмешательство, особенно в детском возрасте) может вызвать тяжелый кетоацидоз, отек мозга и смерть. Часто наблюдаются психические и неврологические осложнения.

Приступообразная форма болезни кленового сиропа. При этой форме заболевания у внешне здоровых детей при любом стрессе, инфекции или хирургической операции возникает рвота, появляется запах кленового сиропа, развивается атаксия, заторможенность и кома. Приступы (которые могут закончиться смертью) характеризуются теми же биохимическими сдвигами и требуют тех же *лечебных мероприятий*, что и классическая форма болезни. Хотя после приступа больные переносят обычную диету, все же рекомендуется диета с низким содержанием разветвленных аминокислот. Активность дегидрогеназы при данной форме болезни выше, чем при классической форме и достигает 5–20% нормы.

Легкая (промежуточная) форма болезни кленового сиропа. При данной форме болезни легкие клинические симптомы появляются у детей старше 1 мес. Нарушения ЦНС развиваются постепенно и проявляются некоторым отставанием психического развития (заметным обычно после 5-месячного возраста). Иногда возникают судороги. От детей исходит запах кленового сиропа, в моче умеренное количество разветвленных аминокислот и соответствующих кетокилот. Концентрация лейцина, изолейцина и валина в плазме несколько повышена; уровень лактата и пирувата нормальный. Диагноз в таких случаях обычно устанавливают лишь во время интеркуррентных заболеваний, когда могут появляться признаки и симптомы классической формы болезни. Активность дегидрогеназы составляет 3–30% нормы. Клинические проявления у некоторых больных сходны с таковыми при тиаминчувствительной форме заболевания.

Поэтому следует попытаться применить тиамин. Диета должна быть такой же, как при классической форме болезни.

Тиаминчувствительная форма болезни кленового сиропа. В ряде случаев приступообразной или легкой болезни кленового сиропа введение детям больших доз тиамин резко улучшает клиническое состояние и биохимические показатели. Иногда улучшение наступает при применении тиамин уже в дозе 10 мг/сут, но в других случаях требуются дозы до 200 мг/сут на протяжении по меньшей мере 3 нед. Необходима также диета с низким содержанием разветвленных аминокислот. Активность фермента у таких больных составляет 2–40% нормы.

Болезнь кленового сиропа, обусловленная недостаточностью субъединицы E₃ (дигидролипиддегидрогеназы). Эта форма заболевания встречается крайне редко. Она характеризуется не только признаками и симптомами, сходными с теми, которые наблюдаются при промежуточной форме болезни, но и лактатацидозом, поскольку субъединица E₃ входит в состав и пируватдегидрогеназы и α-кетоглутаратдегидрогеназы. Неврологические симптомы, наблюдающиеся после 2-месячного возраста, включают гипотонию мышц и задержку развития. Нарушения движений прогрессируют до атаксии. Смерть может наступить в раннем детстве.

При *лабораторном исследовании* постоянно обнаруживается лактатацидоз с высоким содержанием лактата, пирувата и аланина в плазме. Концентрация разветвленных аминокислот умеренно повышена. В моче большие количества лактата, пирувата, α-кетоглутарата и трех разветвленных кетокилот.

Эффективные методы *лечения* отсутствуют. Диета с низким содержанием разветвленных аминокислот и большие дозы тиамин, биотин и липоевой кислоты не спасают больных.

Генетика и распространенность болезни кленового сиропа. Все формы этого заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Активность фермента определяют в лейкоцитах и культуре фибробластов. Гены субъединиц ферментного комплекса расположены на разных хромосомах: ген субъединицы E_{1α} — на длинном плече хромосомы 19, E_{1β} — на коротком плече хромосомы 6, E₂ — на коротком плече хромосомы 1, а E₃ — на длинном плече хромосомы 7. При разных

формах болезни кленового сиропа обнаружены многие различные мутации этих генов. Один и тот же фенотип обуславливается разными генотипами. У больных с классической формой болезни из разных семей выявлены мутации генов $E_1\alpha$, $E_1\beta$ и E_2 . Большинство больных представляют собой смешанные гетерозиготы по двум разным мутантным аллелям.

Заболевание встречается с частотой 1:185 000. Классическая форма болезни особенно распространена среди членов секты меннонитов в США, где ее частота составляет 1:176. Больные в этой популяции являются гомозиготами по мутации гена субъединицы $E_1\alpha$, приводящей к замене $\text{Tгу}_{393} \rightarrow \text{Asp}$.

В США и других странах с успехом осуществляются массовые обследования новорожденных на болезнь кленового сиропа. *Пренатальная диагностика* основана на определении активности фермента в культуре амниоцитов, тканевой культуре ворсин хориона или непосредственно в биоптатах этих ворсин.

У женщин с разными формами данного заболевания наблюдались успешные беременности без каких-либо неблагоприятных последствий для потомства. Иногда во время беременности и в послеродовом периоде у матерей болезнь обострялась.

Изовалериановая ацидемия

Эта редкая патология обусловлена недостаточностью изовалерил-КоА-дегидрогеназы (см. рис. 133.5).

При *острой форме* заболевания (примерно 50% случаев) у детей с первых дней жизни наблюдаются рвота и тяжелый ацидоз. Развиваются заторможенность, судороги и кома, и, если во время не начать лечение, наступает смерть. Рвота бывает настолько тяжелой, что заставляет предположить стеноз привратника. Иногда отмечается потливость стоп (см. рис. 133.6). У детей, переживших острый период, заболевание принимает *хроническую перемежающуюся форму*. При этой, более легкой форме первые клинические проявления (рвота, заторможенность, ацидоз или кома) возникают позднее — в возрасте нескольких месяцев или лет. При обеих формах острые приступы нарушения обмена веществ могут провоцироваться состояниями усиленного катаболизма, например инфекцией, и обе эти формы встречаются у членов одной и той же семьи.

Лабораторные исследования во время острого приступа обнаруживают выраженный кетоацидоз,

нейтропению, тромбоцитопению и иногда панцитопению. У некоторых больных имеет место гипокальциемия, гипергликемия и среднетяжелая или тяжелая гипераммониемия. Повышение уровня аммиака в крови может указывать на нарушение цикла мочевины, но в последнем случае отсутствует ацидоз (см. рис. 133.6).

Диагноз устанавливают на основании резкого повышения уровня изовалериановой кислоты и ее метаболитов (изовалерилглицин, 3-гидроксиизовалериановая кислота) в крови и, особенно, в моче. В плазме присутствует в основном изовалерилглицин, содержание которого можно определить даже в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Диагноз подтверждается определением активности фермента в культуре кожных фибробластов.

Лечение острых приступов включает введение больших количеств жидкости, ликвидацию катаболизма (путем введения достаточного количества калорий внутрь или внутривенно), устранение метаболического ацидоза (путем введения бикарбоната натрия) и выведение избытка изовалериановой кислоты. Поскольку почки пропускают большие количества изовалерилглицина, для усиления его образования рекомендуется вводить глицин (250 мг/кг/сут). Снижению уровня изовалериановой кислоты способствует и карнитин (100 мг/кг/сут), который образует легко выводимый с мочой изовалерилкарнитин. При выраженной гипераммониемии (содержание аммиака в крови более 200 мкМ) необходимо принять меры к ее снижению (см. п. 133.11). Если все это не приводит к существенному улучшению клинических и биохимических показателей, проводят обменное переливание крови и перитонеальный диализ. По ликвидации острого состояния больные должны получать низкобелковую диету (содержание белка не более 1,0–1,5 г/кг/сут) с добавками глицина и карнитина. У выживших детей развивался острый или рецидивирующий панкреатит. Раннее и правильное лечение обеспечивает нормальное развитие ребенка. *Пренатальную диагностику* осуществляют путем определения изовалерилглицина в амниотической жидкости или активности фермента в культуре амниоцитов. Описаны случаи благополучного завершения *беременности* и рождения здоровых детей у больных женщин. В США и других странах с успехом проводится *скрининг* новорожденных на это заболевание. Изовалериа-

новая ацидемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген дигидролипиддегидрогеназы расположен на длинном плече хромосомы 15. Частота его мутаций в общей популяции не установлена.

Множественная недостаточность карбоксилаз (нарушения утилизации биотина)

Водорастворимый витамин биотин служит кофактором четырех ферментов, обладающих карбоксилазной активностью: пируваткарбоксилазы, ацетил-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы. Два последних фермента принимают участие в метаболизме лейцина, изолейцина и валина (см. рис. 133.5).

В пищевых продуктах биотин связан с белками. Свободный биотин образуется в кишечнике под действием пищеварительных ферментов, кишечных бактерий и, вероятно, биотинидазы. Этот фермент, присутствующий в сыворотке крови и большинстве тканей, высвобождает биотин из его связи с апоферментами (карбоксилазами, см. рис. 133.5). В активных холокарбоксилазах свободный биотин находится в ковалентной пептидной связи с апоферментами. Образование этой связи катализируется синтетазой холокарбоксилаз. Недостаточность последней или биотинидазы приводит к нарушению функций всех карбоксилаз и к органической ацидемии.

Недостаточность синтетазы холокарбоксилаз (множественная недостаточность карбоксилаз — младенческая, или ранняя, форма). Симптомы этого редкого аутосомно-рецессивного заболевания появляются у детей в интервале от первых часов после рождения до 21-месячного возраста. При рождении дети выглядят нормальными, но вскоре у них возникают одышка и удушье. Отмечаются трудности с кормлением, рвота и вялость мышц. В отсутствие лечения появляется шелушащаяся эритематозная сыпь по всему телу и алопеция (частичная или полная), ребенок отстаёт в развитии, становится раздражительным, возникают судороги и заторможенность, которая может перейти в кому. Склонность к инфекционным заболеваниям свидетельствует о нарушении иммунной системы. Моча приобретает специфический запах, сходный с запахом кошачьей мочи.

Наличие сыпи отличает это состояние от других органических ацидемий (см. рис. 133.6).

При лабораторных исследованиях обнаруживают метаболический ацидоз, кетоз, гипераммониемию и присутствие в крови и моче различных органических кислот, включая молочную, пропионовую, 3-метилкротоновую, 3-гидроксиизовалериановую, а также 3-метилкротонилглицин и метилцитрат. Диагноз подтверждает определение активности ферментов в лимфоцитах или культуре фибробластов. Дефектный фермент обычно характеризуется большей K_m по отношению к биотину. Введение больших доз биотина восстанавливает активность фермента.

Лечение биотином (10 мг/сут внутрь) смягчает клиническую симптоматику и нормализует биохимические сдвиги. Ранняя диагностика и быстрое начало лечения предупреждают неврологические нарушения. Однако в ряде случаев даже высокие дозы биотина (до 80 мг/сут) не приводят к полному восстановлению здоровья.

Ген синтетазы холокарбоксилаз локализован на длинном плече хромосомы 21, причем в разных семьях обнаружено множество мутаций этого гена, лежащих в основе болезни. Все больные оказывались смешанными гетерозиготами, наследующими два разных мутантных аллеля. Пренатальный диагноз устанавливают путем определения активности фермента в культуре амниоцитов и уровня промежуточных продуктов (3-гидроксиизовалерата и метилцитрата) в амниотической жидкости. Описано два случая, когда женщины, ранее рожавшие детей с недостаточностью синтетазы холокарбоксилаз, на поздних стадиях последующей беременности (23 и 34 нед.) получали биотин. Дети при этом рождались здоровыми, но отдаленные последствия такого лечения остаются неясными.

Недостаточность биотинидазы (множественная недостаточность карбоксилаз — ювенильная, или поздняя, форма). Отсутствие биотинидазы приводит к дефициту биотина. Распространенность этой аутосомно-рецессивной патологии составляет 1:60 000.

Клинические симптомы сходны с таковыми у детей с недостаточностью синтетазы холокарбоксилаз, но обычно появляются лишь через несколько месяцев или даже лет после рождения. Иногда, однако, они возникают уже на первой неделе жизни. Поэтому термин «поздняя форма» применим не для всех случаев и может вводить в заблужде-

ние. Задержка в появлении симптомов может быть связана с наличием в диете матери достаточного количества биотина. Отмечаются диффузный или себорейный нейродермит, алопеция, атаксия, миоклонические судороги, снижение мышечного тонуса, отставание в развитии, нейросенсорная тугоухость и иммунодефицит (вследствие нарушения Т-клеточного звена иммунитета). У детей с упорным себорейным нейродермитом активность фермента частично сохранена (15–30% нормы). В этих случаях другие симптомы отсутствуют, а нейродермит поддается лечению биотином. При массовом обследовании недостаточность фермента у детей и взрослых обнаруживается и в отсутствие симптомов. В большинстве таких случаев фермент сохраняет остаточную активность.

Лабораторные данные сходны с таковыми при недостаточности синтетазы холокарбоксилаз (см. выше); в крови и моче присутствуют те же органические кислоты. **Диагноз** устанавливают, определяя активность фермента в сыворотке крови. В ряде штатов США и других странах при массовых обследованиях новорожденных применяют упрощенный метод диагностики.

Лечение свободным биотином (5–20 мг/сут) быстро улучшает клиническое состояние и биохимические показатели. Такое лечение показано и в случаях частичной недостаточности биотинидазы.

Ген биотинидазы расположен на коротком плече хромосомы 3, причем в разных семьях заболевание обусловлено различными мутациями этого гена. Определение активности фермента в амниоцитах или выявление мутантного гена позволяют осуществлять **пренатальную диагностику** данной патологии.

Множественная недостаточность карбоксилаз вследствие дефицита биотина в диете. При полном парентеральном питании новорожденных без добавок биотина, у лиц, длительно получающих противосудорожные средства (фенитоин, примидон, карбамазепин), а также у детей с синдромом короткой кишки или хроническим поносом, получающих питательные смеси с низким содержанием биотина, развивается приобретенный дефицит этого витамина. К таким же последствиям приводит чрезмерное потребление в пищу сырых яиц, поскольку яичный белок авидин связывает биотин и препятствует его всасыванию. При дефиците биотина у новорожденных развиваются нейродермит, алопеция и кожный кандидоз.

Изолированная недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы

Этот фермент принадлежит к числу тех четырех карбоксилаз, кофактором которых служит биотин (см. рис. 133.5). Изолированную недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы следует отличать от нарушений обмена биотина, связанных со снижением активности всех четырех карбоксилаз. 3-метилкротонил-КоА-карбоксилаза состоит из α -субъединицы, содержащей биотин, и β -субъединицы. Ген α -субъединицы (MCCA) картирован на длинном плече хромосомы 3 (q25–27), а ген β -субъединицы — на длинном плече хромосомы 5 (q12–13). Недостаточность фермента могут обуславливать мутации каждого из этих генов. Разные генотипы определяют сходный фенотип. В разных семьях обнаруживаются различные мутации того или другого гена.

У детей заболевание **проявляется** тяжелыми симптомами ацидоза, резким нарушением тонуса мышц и судорогами, тогда как у взрослых симптомы могут полностью отсутствовать. В типичных случаях у ребенка при малейшей инфекции возникают острые приступы рвоты, ригидности мышц, заторможенности и судорог, которые могут закончиться летальным исходом.

Лабораторные исследования во время острого приступа обнаруживают легкий или умеренный ацидоз, кетоз, выраженную гипогликемию, гиперраммониемию и повышение уровня печеночных трансаминаз в крови. В моче присутствует большое количество 3-гидроксивалериановой кислоты и 3-метилкротонилглицина. Экскреция 3-метилкротоновой кислоты не возрастает, поскольку накапливающийся 3-метилкротонил-КоА превращается в 3-гидроксивалериановую кислоту. Обычно развивается тяжелый вторичный дефицит карнитина. В отличие от изолированной недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, при множественной недостаточности карбоксилаз (см. выше) в крови и моче обнаруживается не только 3-гидроксивалериановая, но и молочная кислота, а также метаболиты пропионовой кислоты. **Диагноз** подтверждает определение активности фермента в культуре фибробластов. При этом необходимо доказать нормальную активность других карбоксилаз.

В качестве активных **лечебных мер** во время острых приступов рекомендуют введение большого количества жидкости, внутривенную инфузию

глюкозы и щелочей. Лечение биотином в таких случаях неэффективно. Длительная терапия включает диету с низким содержанием лейцина в сочетании с приемом карнитина внутрь (75–100 мг/кг/сут) и профилактику инфекционных заболеваний. При соответствующем лечении можно рассчитывать на нормальное развитие больных. Данная патология наследуется как аутосомно-рецессивный признак.

При использовании масс-спектрометрии при скрининге новорожденных неожиданно было выявлено очень большое число случаев недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы. По-видимому, эта недостаточность является наиболее частой причиной органической ацидемии.

3-метилглутаконовая ацидурия

Описано не менее трех наследственных заболеваний, характеризующихся избыточной экскрецией 3-метилглутаконовой кислоты с мочой. При заболевании типа I имеет место недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы (см. рис. 133.5), тогда как при двух других состояниях, несмотря на умеренную 3-метилглутаконовую ацидурию, активность этого фермента остается нормальной.

3-метилглутаконовая ацидурия типа I (недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы) (см. рис. 133.5). Ребенок с этим редким аутосомно-рецессивным заболеванием поздно начинает говорить, отстает в психомоторном развитии, а в случаях усиления распада белка у него развивается метаболический ацидоз. В моче большое количество 3-метилглутаконовой кислоты. Умеренно повышена и экскреция 3-гидроксиизовалериановой и 3-метилглутаровой кислот. В культуре фибробластов и лимфобластов обнаруживается недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы. Для лечения предлагалось использовать низкобелковую диету, но ее влияние на течение заболевания остается сомнительным. В одном случае улучшение состояния наблюдалось при введении D-карнитина.

3-метилглутаконовая ацидурия типа II (сцепленные с X-хромосомой кардиомиопатия, нейтропения и задержка роста, а также 3-метилглутаконовая ацидурия при нормальной активности 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы, синдром Барта). Описано более 30 случаев этого заболевания у мальчиков. *Клинические симптомы*, возникающие обычно вскоре после рождения, включают дилатационную кардиомиопатию (про-

являющуюся нарушением дыхания и сердечной недостаточностью), гипотонию мышц, задержку роста и среднетяжелую или тяжелую нейтропению. У некоторых больных отмечается легкая лактатурия и/или гипогликемия. С возрастом состояние больных несколько улучшается. Психическое развитие, как правило, не страдает.

При лабораторном исследовании отмечают повышение экскреции 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой и 3-этилгидракриловой кислот с мочой. Характерна нейтропения. В некоторых случаях наблюдаются лактатацидоз, гипогликемия и нарушение ультраструктуры митохондрий. В отличие от 3-метилглутаконовой ацидурии типа I, экскреция 3-гидроксиизовалериановой кислоты с мочой не возрастает.

Данное состояние наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы. Активность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы нормальна. Причина повышения экскреции упомянутых выше органических кислот остается неясной. Эффективные методы лечения отсутствуют.

3-метилглутаконовая ацидурия типа III (синдром атрофии зрительных нервов Костеффа). Это аутосомно-рецессивное заболевание проявляется ранней атрофией зрительных нервов с позднее появляющимися хореоатетодными движениями, спастичностью мышц, атаксией, дизартрией и некоторой задержкой развития. Все наблюдавшиеся больные, за одним исключением, принадлежали к семьям проживающих в Израиле иракских евреев. В моче обнаруживаются умеренные количества 3-метилглутаконовой и 3-метилглутаровой кислот. Причина повышения их экскреции не установлена. Активность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы нормальна. Ген болезни (ОРА3) картирован на длинном плече хромосомы 19 (q13.2–13.3). Эффективные методы лечения отсутствуют.

Недостаточность β-кетотиолазы (митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы)

Митохондриальная ацетоацетил-КоА-тиолаза катализирует обратимую реакцию: действуя в одном направлении, она расщепляет 2-метилацетоацетил-КоА (см. рис. 133.5) и ацетоацетил-КоА, а действуя в обратном направлении, синтезирует эти соединения (рис. 133.7).

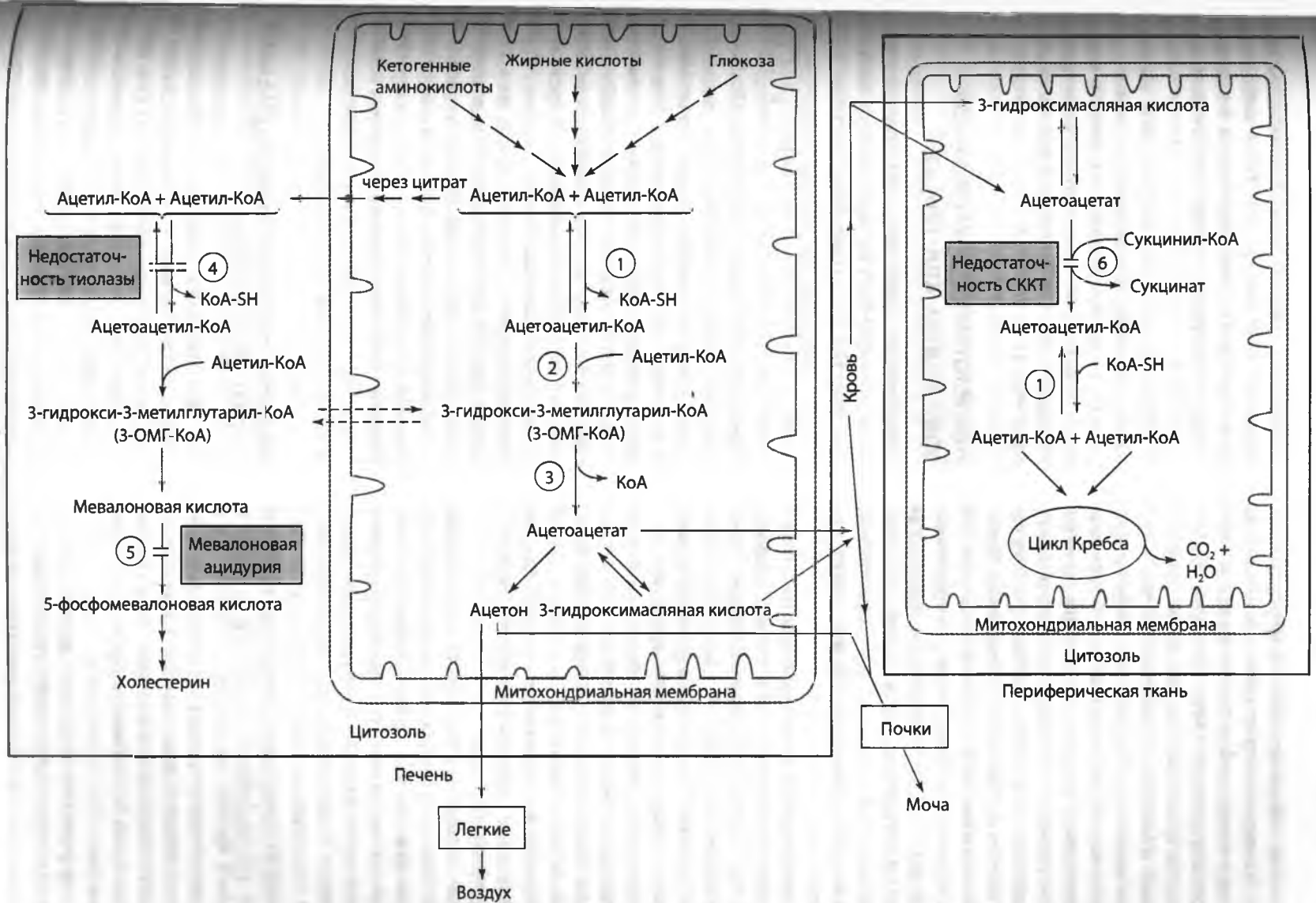


Рис. 133.7. Образование (в печени) и обмен (в периферических тканях) кетонových тел и синтез холестерина:

Ферменты: 1 — митохондриальная ацетоацетил-КоА-тиолаза; 2 — гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза; 3 — гидроксиметилглутарил-КоА-лиаза; 4 — цитозольная ацетоацетил-КоА-тиолаза; 5 — мевалонаткиназа; 6 — сукцинил-КоА; СККТ — сукцинил-КоА 3-кетоацетил-КоА-трансфераза

У взрослых с недостаточностью фермента *клинические симптомы* отсутствуют, но у детей на первом году жизни наблюдаются тяжелые приступы кетоза и ацидоза. Такие приступы обычно возникают на фоне проходящих инфекционных заболеваний и быстро устраняются внутривенным введением жидкости и бикарбоната. Во время приступов отмечается также легкая или умеренная гипераммониемия и иногда либо гипогликемия, либо гипергликемия. Между приступами симптомы полностью отсутствуют, ребенок хорошо переносит диету с нормальным содержанием белка. Психическое развитие в большинстве случаев не страдает. Приступы можно принять за отравление салицилатами, поскольку клинические проявления при обоих состояниях сходны, а повышенный уровень ацетоацетата в сыворотке крови при калориметрическом определении дает ту же окраску, что и салицилат.

При лабораторном исследовании во время приступа обнаруживают ацидоз, кетоз и гипераммониемию. Моча содержит большое количество 2-метилацетоацетата и продукт его декарбоксилирования — бутанон (2-метил-3-гидроксипутират). В интервалах между приступами содержание этих соединений в моче невелико. Иногда отмечают легкую гипергликемию. Клинические и биохимические признаки данной патологии следует отличать от тех, которые имеют место при пропионовой и метилмалоновой ацидемии (см. ниже). *Диагноз* устанавливают, определяя активность фермента в культуре фибробластов.

Лечение острых приступов включает введение больших количеств жидкости и бикарбоната для устранения ацидоза. Усиленный катаболизм можно ограничить введением 10% глюкозы с соответствующими электролитами и внутривенной инфузией липидов. В дальнейшем рекомендуется диета с низким содержанием белка (1–2 г/кг/сут). Для профилактики вторичного дефицита карнитина назначают внутрь L-карнитин (50–100 мг/кг/сут). Отдаленный прогноз весьма благоприятен. Трое больных закончили старшие классы школы, а один учится в колледже. У всех больных в крови и моче сохраняются аномальные метаболиты. Описан случай успешной беременности с рождением здорового ребенка.

Причину развития кетоза при данной патологии объяснить трудно, поскольку недостаточность митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы долж-

на была бы сопровождаться нарушением образования кетонов (см. рис. 133.7). Полагают, что из ацетоацетил-КоА, образующегося в ходе разных реакций, в печени синтезируется 3-оксиметилглутарил-КоА.

Недостаточность β-кетотиолазы наследуется как аутосомно-рецессивный признак и может быть более распространена, чем считают в настоящее время. Ген этого митохондриального фермента (T_2) расположен на длинном плече хромосомы 11 (q22.3–23.1).

Недостаточность цитозольной ацетоацетил-КоА-тиолазы

Этот фермент катализирует образование в цитозоле ацетоацетил-КоА из двух молекул ацетил-КоА (см. рис. 133.7). Цитозольный ацетоацетил-КоА служит предшественником синтеза холестерина в печени, и цитозольная ацетоацетил-КоА-тиолаза не имеет ничего общего с митохондриальным ферментом (см. выше, а также рис. 133.5). Недостаточность этого фермента редко встречается, и ее *клинические проявления* сходны с таковыми при мевалоновой ацидемии (см. ниже). Уже в первые месяцы жизни ребенок начинает отставать в развитии, у него появляются хореоатетоидные движения; тонус мышц снижен. Изменения *лабораторных показателей* неспецифичны. В крови и моче может возрастать содержание лактата, пирувата, ацетоацетата и 3-гидроксипутирата, хотя в одном случае уровень ацетоацетата и 3-гидроксипутирата оставался нормальным. *Диагноз* устанавливают на основании снижения активности цитозольной тиолазы в биоптатах печени или культуре фибробластов. Эффективные методы *лечения* отсутствуют. Ген данного фермента картирован на длинном плече хромосомы 6 (q25.3–q26).

Недостаточность митохондриальной (3-ОМГ-КоА)-синтазы

Этот фермент катализирует ключевой этап синтеза кетоновых тел в печени — образование 3-ОМГ-КоА из ацетоацетил-КоА в митохондриях (см. рис. 133.7). Известны лишь два случая недостаточности данного фермента. У одного больного в возрасте 18 мес., а у другого в возрасте 6 лет наблюдались приступы гипогликемии с кетозом. До этого и в дальнейшем какие-либо клинические симптомы

в обоих случаях отсутствовали, за исключением не-большой гепатомегалии с жировой инфильтрацией. Лабораторные данные оказались неспецифическими; в моче повышено количество средне- и короткоцепочечных дикарбоновых кислот.

Лечение включало высоко калорийную диету и исключение длительных периодов голодания. Ограничение белка не требуется.

Данная патология наследуется, вероятно, по ауто-сомно-рецессивному типу. Ген, кодирующий митохондриальную 3-ОМГ-КоА-синтазу, расположен на коротком плече хромосомы 1, причем у больных из двух разных семей обнаружены неодинаковые мутации. Эту патологию следует подозревать у любого ребенка с гипогликемией натошак, и она встречается, вероятно, чаще, чем считают в настоящее время.

3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия

Это состояние обуславливается недостаточностью 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы (см. рис. 133.5), которая катализирует превращение 3-гидроксиметилглутарил-КоА в ацетоацетат и ограничивает скорость всего процесса кетогенеза (см. рис. 133.7). Более чем у 60% больных *клинические симптомы* появляются между 3-м и 11-м месяцами жизни, а у 30% — в первые дни после рождения. У одного ребенка симптомы отсутствовали вплоть до 15-летнего возраста. Приступы рвоты на фоне выраженной гипогликемии, снижения тонуса мышц, ацидоза со слабым кетозом (или без него) и обезвоживания могут быстро приводить к заторможенности, атаксии и коме. Такие приступы часто возникают во время усиления катаболических процессов, например, при голодании или случайных инфекциях. Обычно имеет место гепатомегалия. Все эти симптомы легко принять за проявления синдрома Рейе или недостаточности дегидрогеназы среднецепочечного ацил-КоА. Между приступами симптомы, как правило, отсутствуют. Один больной погиб от кардиомиопатии в возрасте 7 лет. Дети с этим заболеванием обычно развиваются нормально, но у больных с длительными приступами гипогликемии возможны умственная отсталость и судороги, а при МРТ обнаруживается патология белого вещества головного мозга.

Лабораторное исследование выявляет гипогликемию, среднетяжелую или тяжелую гипераммо-

ниемию и ацидоз. Кетоз выражен слабо или вообще отсутствует (объяснение см. рис. 133.7). В моче значительно повышены концентрации 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты и других промежуточных продуктов распада лейцина (3-метилглутаконовой и 3-гидроксиизовалериановой кислот). Эти органические кислоты выводятся с мочой в виде конъюгатов с карнитином, что обуславливает вторичный дефицит карнитина. Во время острых приступов может увеличиваться также экскреция с мочой глутаровой и адипиновой кислот. *Диагноз* подтверждают результаты определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах или биоптатах печени. Заболевание можно диагностировать и *пренатально*, определяя активность фермента в культуре амниоцитов или биоптатах ворсин хориона.

Лечение острых приступов включает введение большого количества жидкости, глюкозы (для устранения гипогликемии) и бикарбоната (для устранения ацидоза), а также достаточно калорийное питание. Гипераммониемию необходимо устранять как можно быстрее (см. п. 133.11). При тяжелой гипераммониемии могут потребоваться обменное переливание крови и перитонеальный диализ. В дальнейшем рекомендуется диета с малым содержанием белка и жира. Во избежание развития вторичного дефицита карнитина больным назначают L-карнитин (50–100 мг/кг/сут внутрь). Периоды голодания не должны быть длительными. Описан случай гибели больного ребенка после обычной иммунизации. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Ген гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы расположен на коротком плече хромосомы 1, и у больных из разных семей выявлены различные его мутации. Они более часто встречаются, по-видимому, среди арабского населения (особенно в Саудовской Аравии).

Недостаточность сукцинил-КоА 3-кетоацил-КоА-трансферазы (СККТ)

Этот фермент обеспечивает обмен кетоновых тел (ацетоацетата и 3-гидроксибутирата) в периферических тканях (см. рис. 133.7). При его недостаточности утилизация кетоновых тел снижается и они накапливаются в организме, обуславливая кетоацидоз. Описано лишь несколько больных с такой патологией, но многие случаи, вероятно, остаются нераспознанными.

Заболевание проявляется острыми приступами необъяснимо тяжелого кетоацидоза. Примерно в 50% случаев такие приступы наблюдались у детей на первой неделе жизни и у всех до 2-летнего возраста. Приступы часто провоцировались случайными инфекциями или голоданием и иногда заканчивались смертью. Между приступами обычно сохраняется хронический субклинический кетоз. Выжившие больные развиваются нормально.

При лабораторном исследовании во время приступов обнаруживают неспецифические изменения: метаболический ацидоз и кетонурию с высоким содержанием ацетоацетата и 3-гидроксипутирата в крови и моче. Уровень других органических кислот не возрастает. Содержание глюкозы в крови обычно в норме, но в двух случаях у новорожденных на фоне тяжелого кетоацидоза наблюдалась гипогликемия. Уровень аминокислот в плазме, как правило, не меняется. *Диагноз* можно установить, определив активность фермента в культуре фибробластов.

Лечение острого приступа включает введение большого количества жидкости, устранение ацидоза и достаточно калорийное питание. В дальнейшем рекомендуется высокоуглеводная диета, частое питание и профилактика инфекций. *Данное состояние следует подозревать во всех случаях развития у ребенка необъяснимых приступов кетоацидоза.* Оно наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген СККТ расположен на коротком плече хромосомы 5, причем у больных из разных семей найдено ограниченное число его мутаций.

Мевалоновая ацидурия

Мевалоновая кислота образуется в ходе синтеза холестерина. Под действием мевалонаткиназы она превращается в 5-фосфомевалоновую кислоту (см. рис. 133.7). По тяжести клинических проявлений различают две формы мевалоновой ацидурии.

Тяжелая форма мевалоновой ацидурии. *Клинические проявления* включают отставание психического и общего развития, задержку роста, снижение тонуса мышц, атаксию, гепатоспленомегалию, катаракту и лицевые аномалии (долихоцефалия, выступающий лоб, низкопосаженные уши, антимонголоидный разрез глаз и длинные ресницы). Острые приступы характеризуются повышением температуры тела, рвотой, поносом, артралгией, от-

еками и пятнисто-папулезной сыпью. Они длятся 4–5 сут, повторяются до 25 раз в год и могут закончиться летальным исходом.

Лабораторное исследование выявляет резкое повышение уровня мевалоновой кислоты в моче. Ее концентрация может достигать 56 000 мкмоль/моль креатинина (норма меньше 0,3 мкмоль/моль). Содержание ее в плазме также резко повышено (до 54 мкмоль% при норме менее 0,004 мкмоль%). Уровень всех других органических кислот остается в норме. Концентрация мевалоновой кислоты в определенной степени коррелирует с тяжестью состояния и возрастает во время приступов. Содержание холестерина в сыворотке крови нормально или слегка снижено, а уровень креатинкиназы заметно повышен. СОЭ и содержание лейкотриена-4 в крови во время приступа возрастают. Серийные исследования головного мозга с помощью МРТ обнаруживают прогрессирующую атрофию мозжечка.

Диагноз подтверждает определение активности мевалонаткиназы в лимфоцитах или культуре фибробластов. Эффективные способы лечения отсутствуют. Во время острых приступов помогают большие дозы преднизона (2 мг/кг/сут). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Определение мевалоновой кислоты в амниотической жидкости и активности мевалонаткиназы в культуре амниоцитов или биоптатах ворсин хориона позволяет диагностировать это состояние *пренатально*. Ген мевалонаткиназы (MVK) расположен на длинном плече хромосомы 12.

Периодическая лихорадка с гипергаммаглобулинемией D, легкая форма мевалоновой ацидурии. Это заболевание характеризуется периодическими приступами повышения температуры тела с болью в животе, артралгией, артритом, поражением лимфатических узлов и сыпью. Первые приступы возникают в грудном возрасте, повторяются каждые 1–2 мес. и длятся от 2 до 7 сут. В это время (но не между приступами) возрастает уровень мевалоновой кислоты в моче. У большинства больных повышено содержание IgD в крови. Заболевание, обусловленное мутациями гена MVK, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутации часто отличаются от тех, которые характерны для тяжелой формой мевалоновой ацидурии, но иногда и совпадают с ними. Неясно, почему один и тот же генотип обуславливает разные фенотипы.

Пропионовая ацидемия (недостаточность пропионил-КоА- карбоксилазы)

Пропионовая кислота образуется как промежуточный продукт распада изолейцина, валина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. В норме под действием митохондриального фермента пропионил-КоА-карбоксилазы она превращается в метилмалоновую кислоту. Кофактором этого фермента служит биотин (см. рис. 133.5). Фермент состоит из двух субъединиц (α и β). Биотин связан с α -субъединицей.

Клинические проявления недостаточности пропионил-КоА-карбоксилазы неспецифичны. В большинстве случаев симптомы появляются в первые дни или недели жизни. Вялое сосание, рвота, снижение мышечного тонуса, заторможенность, обезвоживание и тяжелый ацидоз быстро приводят к коме и смерти. Примерно в 30% случаев наблюдаются судороги. Приступы могут повторяться при случайных инфекциях, запоре или диете с высоким содержанием белка. В дальнейшем часто отмечаются выраженная умственная отсталость и неврологические изменения — дистония, хореоатетоз, тремор и пирамидные симптомы. Реже психическая отсталость наблюдается в отсутствие острых приступов кетоза. В некоторых случаях приступы сменяются периодами нормального самочувствия. Тяжесть клинических проявлений у больных из одной и той же семьи может быть разной. В одной из семей заболевание было диагностировано у 5-летнего ребенка, тогда как у его 13-летней сестры с той же степенью недостаточности фермента симптомы вообще отсутствовали. Причины столь широкого разнообразия фенотипов остаются неясными.

При лабораторном исследовании во время острых приступов выявляют тяжелый метаболический ацидоз с большим анионным интервалом, кетоз, нейтропению, тромбоцитопению и гипогликемию. Часто обнаруживается умеренная или выраженная гипераммониемия, причем концентрация аммиака в плазме обычно коррелирует с тяжестью состояния. Уровень аммиака необходимо определять еще до установления точного диагноза, чтобы сразу принять меры к устранению гипераммониемии. Полагают, что ее причиной служит угнетение карбамоилфосфатсинтетазы органической

кислотой. Для больных с пропионовой ацидезией характерна гиперглицинемия. Повышенный уровень глицина в плазме и моче обнаруживается и при метилмалоновой ацидемии. Раньше оба этих состояния объединяли термином «*гиперглицинемия с кетозом*». У детей с пропионовой ацидезией заметно повышена концентрация пропионовой и метиллимонной кислоты (вероятно, вследствие конденсации пропионил-КоА с ацетоуксусной кислотой). В моче обнаруживаются также 3-гидроксипропионовая кислота, пропионилглицин и другие промежуточные продукты распада изолейцина (тиглиновая кислота, тиглиглицин и 2-метилацетоуксусная кислота). Между приступами содержание аммиака, глицина и упомянутых органических кислот в крови умеренно повышено. КТ и МРТ выявляют атрофию головного мозга, демиелинизацию и изменения бледного шара и базальных ганглиев, что является следствием инфарктов из-за нарушения мозгового кровообращения во время острых приступов. Такие осложнения (метаболический инсульт), которые служат основной причиной неврологических расстройств, встречаются и при других органических ацидемиях.

Пропионовую ацидемию необходимо *дифференцировать* от множественной недостаточности карбоксилаз (см. выше и рис. 133.6), при которой наблюдаются кожные изменения, а в моче помимо пропионовой кислоты большое количество молочной, 3-метилкротоновой и 3-гидроксиизовалериановой кислот. Гипераммониемия может указывать на генетический дефект ферментов мочевинового цикла, но при таких дефектах ацидоз обычно отсутствует (см. рис. 132.1). Окончательный диагноз устанавливают на основании активности пропионил-КоА-карбоксилазы в лейкоцитах или культуре фибробластов.

Лечение острых приступов сводится к введению большого количества жидкости, устранению ацидоза и высококалорийному парентеральному питанию. Смеси для парентерального питания должны содержать минимальное количество белка (0,25 г/кг/сут), особенно аминокислот — предшественников пропионата. Для уменьшения его образования кишечной флорой сразу же назначают антибиотики (неомицин или метронидазол внутрь). Необходимо также устранить запор. Пропионовая ацидемия может сопровождаться дефицитом карнитина, вероятно, вследствие потери с мочой пропионилкарнитина. Введение L-карнитина (внутри

50–100 мг/кг/сут или внутривенно 10 мг/кг/сут) нормализует окисление жирных кислот и уменьшает тяжесть ацидоза. При гипераммониемии необходимо принять меры к снижению уровня аммиака в крови (см. п. 133.11). В очень тяжелых случаях для уменьшения уровня аммиака и других токсических соединений в крови проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Хотя при пропионовой ацидемии биотин помогает редко, во время первого приступа (когда еще не установлен диагноз) его все же следует применять (10 мг/сут внутрь).

Долговременная терапия включает низкобелковую диету (1,0–1,5 г/кг/сут) и введение L-карнитина (внутри 50–100 мг/кг/сут). Белковое питание можно усилить (до 1,5–2,0 мг/кг/сут) за счет синтетических белков, лишенных предшественников пропионата (изолейцина, валина, метионина и треонина). Однако такая диета может привести к дефициту незаменимых аминокислот. Поэтому она должна содержать 50–75% натуральных белков. В некоторых случаях для устранения хронического ацидоза приходится постоянно вводить щелочи. Концентрация аммиака в крови между приступами, как правило, нормальная. Необходима профилактика инфекционных заболеваний и запора, которые могут провоцировать острые приступы. Диету и эффективность лечения следует тщательно контролировать по рН крови, содержанию аминокислот в ней, уровню пропионата и его метаболитов в моче и показателям роста ребенка.

Отдаленный прогноз требует осторожности. Острые приступы могут закончиться смертью. Нормальное психомоторное развитие не исключено, но у большинства детей, несмотря на правильное лечение, сохраняются такие неврологические нарушения, как дистония, хорей и пирамидальные симптомы. Это может быть следствием метаболических инсультов, развивающихся во время острых приступов.

Пренатальную диагностику осуществляют путем определения активности фермента в культуре амниоцитов и биоптатах ворсин хориона, а также с помощью определения метилцитрата в амниотической жидкости. Выявление мутантного гена в семьях и у плодов делает пренатальную диагностику более точной.

Пропионовая ацидемия наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Ее распространенность неизвестна. Ген α -субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы (PCCA) локализован на хромосоме

13, а ген β -субъединицы — на длинном плече хромосомы 3. У больных из разных семей найдены мутации и того и другого гена.

Метилмалоновая ацидемия

Метилмалоновая кислота, структурный изомер янтарной кислоты, образуется из пропионовой кислоты при распаде изолейцина, валина, треонина, метионина, холестерина и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. В превращении D-метилмалоновой кислоты в янтарную участвуют два фермента: метилмалонил-КоА-рацемазы (образующая L-изомер) и метилмалонил-КоА-мутаза, под действием которой L-метилмалоновая кислота превращается в янтарную (см. рис. 133.5). Кофактором последнего фермента служит аденозилкобаламин — метаболит витамина B₁₂. Недостаточность как мутазы, так и кофермента приводит к накоплению метилмалоновой кислоты и ее предшественников в крови и моче. Последствия недостаточности рацемазы неизвестны.

Установлено, по меньшей мере, две формы недостаточности апофермента мутазы. Их обозначают как *mut*⁰ (полное отсутствие активности фермента) и *mut*⁻, при которой фермент сохраняет остаточную активность. У большинства больных с метилмалоновой ацидезией обнаруживается недостаточность именно апофермента (*mut*⁰ или *mut*⁻), и введение витамина B₁₂ им не помогает. В остальных случаях дефект кроется в образовании аденозилкобаламина.

Нарушение метаболизма витамина B₁₂ (кобаламина). Для всасывания витамина B₁₂ в терминальной части подвздошной кишки необходим внутренний фактор Касла — белок, секреторный париетальными клетками желудка. В крови витамин связан с гаптокоррином (транскобаламином I — ТСI) и транскобаламином II (ТСII). Комплекс транскобаламин II–кобаламин распознается специфическим рецептором клеточных мембран и проникает в клетки путем эндоцитоза. В лизосомах этот комплекс гидролизует и в цитозоль поступает свободный кобаламин (см. рис. 133.5). Перед попаданием в митохондрии содержится в молекуле витамина кобальт восстанавливается и из трехвалентного (коб[III]аламин) переходит в двухвалентный (коб[II]аламин). В митохондриях происходит дальнейшее восстановление кобальта с образованием коб[I]аламина. Последний взаимодействует с аденозином, образуя аденозилкобаламин (кофермент метилмалонил-КоА-мутазы).

Свободный кобаламин подвергается в цитозоле стрий пока мало понятных ферментативных реакций, в результате которых образуется метилкобаламин — кофермент метионинсинтазы (см. рис. 133.3).

Известно не менее восьми дефектов внутриклеточного метаболизма кобаламина. Их обозначают латинскими буквами от *cblA* до *cblH* (*cbl* — нарушение на любой стадии метаболизма кобаламина). При дефектах *cblA*, *cblH* и *cblB* в крови возрастает только уровень метилмалоновой кислоты; в основе *cblB* лежит недостаточность аденозилкобаламинтрансферазы. При дефектах *cblC*, *cblD* и *cblF* нарушен синтез не только аденозилкобаламина, но и метилкобаламина, что, кроме метилмалоновой ацидемии, обуславливает еще и гемоцистинурию. При дефектах *cblE* и *cblG* страдает лишь синтез метилкобаламина, гемоцистинурия поэтому не сопровождается метилмалоновой ацидурией. В таких случаях обычно наблюдается мегалобластная анемия.

Клинические проявления метилмалоновой ацидемии при mut^0 , mut^- , $cblA$, $cblB$ и $cblH$ непостоянны. Крайне тяжелое состояние у новорожденных и полное отсутствие симптомов у взрослых могут наблюдаться при одних и тех же нарушениях ферментативной активности и биохимических процессов. Заторможенность, трудности с кормлением, рвота, одышка (вследствие ацидоза) и гипотония, отмечаемые уже в первые дни жизни, без лечения быстро приводят к коме и смерти. У детей, переживших первый приступ, аналогичные обострения провоцируются в дальнейшем случайными инфекциями или диетой с высоким содержанием белка. Гипотония мышц и трудности с кормлением обычно сохраняются и между приступами, ребенок плохо развивается. В ряде случаев снижение мышечного тонуса и задержка развития проявляются в более позднем возрасте. Описано и полное отсутствие клинических симптомов на фоне типичных биохимических сдвигов. Причина столь широкого разнообразия симптоматики остается неясной. Важно подчеркнуть, что, несмотря на повторные приступы, умственное развитие детей и их IQ сохраняются в норме независимо от природы ферментативной недостаточности. В одном из исследований задержка развития была выявлена лишь у 47% больных с разными формами метилмалоновой ацидемии. У одной девочки-подростка с mut^0 IQ составлял 129.

Приступообразное течение метилмалоновой ацидемии и характерные для нее биохимические сдвиги легко принять за отравление этиленглико-

лем (антифризом), так как пик пропионовой кислоты при лабораторном анализе может быть ошибочно принят за пик этиленгликоля.

Лабораторные исследования обнаруживают кетоз, ацидоз, анемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипергликемию и большое количество метилмалоновой кислоты в крови и моче (см. рис. 133.6). В моче присутствуют также пропионовая кислота и ее метаболиты 3-гидроксипропионат и метилцитрат. Гипераммониемия может указывать на недостаточность ферментов цикла мочевины, но в последнем случае отсутствует ацидоз (см. рис. 132.1 и 133.13). Полагают, что повышение уровня аммиака при метилмалоновой ацидемии обусловлено ингибирующим действием органической кислоты на карбамилфосфатсинтетазу I.

Диагноз можно подтвердить путем определения утилизации пропионата или активности мутазы в культуре фибробластов.

Лечение острых приступов сходно с таковым при приступах пропионовой ацидемии, но вместо биотина применяют большие дозы витамина B_{12} (1 мг/сут). Хроническое лечение включает низкобелковую диету (1,0–1,5 г/кг/сут), L-карнитин (50–100 мг/кг/сут) и витамин B_{12} (1 мг/сут для больных с нарушением метаболизма этого витамина; дозу можно снижать, ориентируясь на клинические показатели). Белковый состав диеты такой же, как при пропионовой ацидемии. Устранение хронического ацидоза обычно требует постоянного применения подщелачивающих средств, особенно в грудном возрасте и раннем детстве. Между приступами уровень аммиака в крови, как правило, нормализуется. Необходима профилактика или быстрое устранение запора и других состояний (например, инфекционных заболеваний), которые могут провоцировать острые приступы.

Частым осложнением длительной терапии таких больных является недоедание, связанное с плохим аппетитом. Поэтому уже в самом начале лечения следует подумать о насильственном кормлении (через назальный зонд или гастростому). Правильный состав диеты и эффективность лечения нужно тщательно контролировать с помощью таких показателей, как pH крови, содержание в ней аминокислот, концентрации метилмалоната в крови и моче и параметры роста. У одного больного наблюдался дефицит глутатиона, компенсируемый большими дозами аскорбиновой кислоты. Предпринимались также попытки пересадки печени или печени и почки вместе.

Прогноз зависит от тяжести клинических симптомов и развития осложнений (см. ниже). В целом при недостаточности апофермента мутазы (*mut⁰*, *mut*) прогноз менее благоприятен, а при дефекте *cbfA* прогноз лучше, чем при дефекте *cbfB*.

Основное осложнение метилмалоновой ацидемии в более позднем возрасте — это ХПН, требующая пересадки почки. Развитие ХПН наблюдалось у многих пациентов более старшего возраста и не зависело от генетической формы заболевания. В некоторых случаях диагностировали тубулоинтерстициальный нефрит, который считается главной причиной ХПН. Патогенез данного осложнения неясен.

У нескольких больных во время острого приступа наблюдались инфаркты головного мозга, в частности базальных ганглиев (бледного шара) и внутренней капсулы (метаболический инсульт). В таких случаях развиваются серьезные экстрапирамидные (тремор, дистония) и пирамидные (паралегия) нарушения. Патогенез этого осложнения также остается неясным.

Отмечены случаи острого и рецидивирующего панкреатита даже у детей 13-месячного возраста.

Частота метилмалоновой ацидемии составляет 1:48 000. Диагноз устанавливают путем определения включения пропионата в культуру амниоцитов. Все дефекты, обуславливающие эту патологию, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Ген мутазы картирован на коротком плече хромосомы 6. Установлено по крайней мере 49 разных мутаций этого гена, причем 3 из них встречаются наиболее часто (G717V, E117X и N219Y). Гены, определяющие дефекты *cbfA* и *cbfB*, клонированы, но ген *cbfH*, пока не идентифицирован. Описаны случаи метилмалоновой ацидемии и тяжелого сахарного диабета, связанного с отсутствием β -клеток, у новорожденных с изодисомией отцовской хромосомы 6.

Описан случай беременности при метилмалоновой ацидемии с нормальным исходом для матери и плода.

Комбинированная метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия (дефекты *cbfC*, *cbfD* и *cbfF*)

Описано около 200 случаев метилмалоновой ацидемии и гомоцистинурии вследствие дефектов *cbfC*, *cbfD* и *cbfF* (см. рис. 133.3 и 133.5). У большинства больных имел место дефект *cbfC*; дефект

cbfD выявлен лишь у двух братьев, а дефект *cbfF* — у 6 больных.

Дефекты *cbfC* и *cbfD* характеризуются выраженными неврологическими нарушениями. Дефект *cbfC* чаще всего проявляется в первые месяцы жизни отставанием в развитии, заторможенностью, плохим аппетитом, умственной отсталостью и судорогами. Наблюдалось и более позднее начало заболевания, проявляющегося внезапной деменцией и миелопатией. У больных с дефектом *cbfC* обычно развивается мегалобластная анемия. Концентрация метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в крови и моче повышена. Однако, в отличие от классической гомоцистинурии, уровень метионина в плазме остается в норме или даже понижен. Гипераммониемия и гиперглицинемия отсутствуют. Дефект *cbfF* впервые был выявлен у двух вяло сосущих грудных девочек 3-недельного возраста с задержкой роста и развития и стойким стоматитом. У одной из них не было ни мегалобластной анемии, ни гомоцистинурии, но у другой девочки имелись оба эти признака. В обоих случаях наблюдалась умеренная метилмалоновая ацидемия. У одной больной имелись признаки ревматоидного артрита, нарушения пигментации кожи и энцефалопатия, правильный диагноз был установлен только в 10-летнем возрасте. При дефекте *cbfF* отмечено нарушение всасывания витамина B_{12} .

В лечении больных с дефектами *cbfC*, *cbfD* и *cbfF* накоплен пока еще небольшой опыт. Большие дозы гидроксикобаламина (1–2 мг/сут) в сочетании с бетаином (6–9 г/сут) нормализуют биохимические сдвиги, но дают слабый клинический эффект. Главные осложнения дефекта *cbfC* — необъяснимая тяжелая гемолитическая анемия, гидроцефалия и застойная сердечная недостаточность.

У больных с дефектами *cbfE* и *cbfG* метилмалоновая ацидемия отсутствует (см. п. 133.3).

133.7. ГЛИЦИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Заменимая аминокислота глицин образуется в основном из серина и треонина. Главный путь распада глицина требует участия сложного фермента, отщепляющего первый углеродный атом и превращающего глицин в CO_2 . Этот митохондриальный фермент состоит из четырех белков, называемых P-, H-, T- и L-протеинами.

Гиперглицинемия

Повышение уровня глицина в жидких средах организма наблюдается при пропионовой и метилмалонной ацидемии, которые объединяются термином «гиперглицинемия с кетозом». Гиперглицинемия в этих случаях связана, вероятно, с угнетающим действием органических кислот на ферментную систему расщепления глицина. Генетическая же недостаточность этой ферментной системы обуславливает гиперглицинемию без кетоза (рис. 133.8).

Гиперглицинемия без кетоза (ГБК)

Выделяют четыре формы этой патологии: неонатальную, младенческую, поздно проявляющуюся и транзиторную.

Неонатальная форма ГБК встречается наиболее часто. Клинические проявления возникают в первые дни после рождения (между 6-м часом и 8-м днем). Вялое сосание, отказ от груди, заторможенность и выраженная гипотония мышц быстро приводят к глубокой коме, остановке дыхания

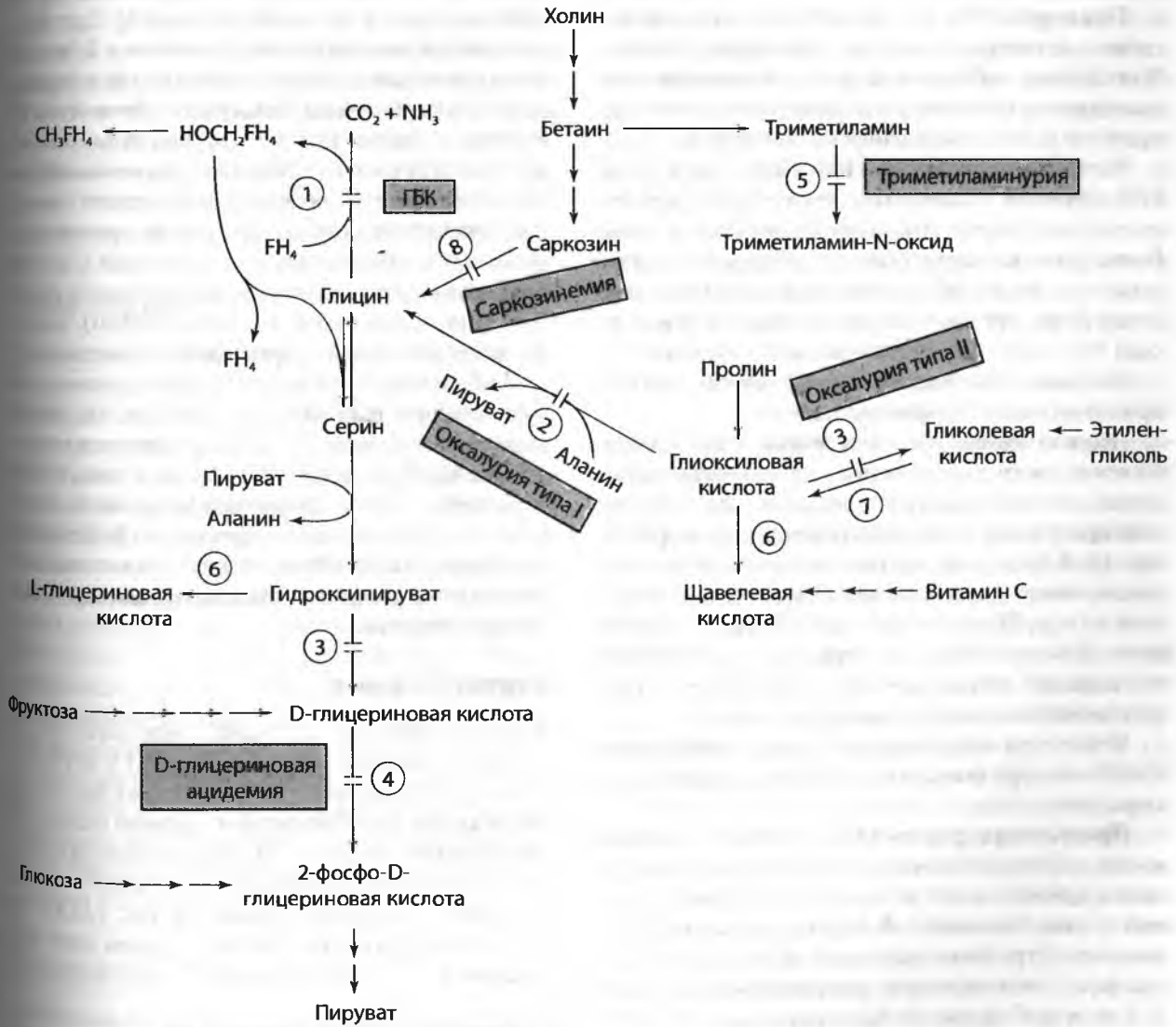


Рис. 133.8. Пути обмена глицина и глиоксильной кислоты

Ферменты: 1 — расщепляющая глицин ферментная система; 2 — аланин/глиоксилатаминотрансфераза; 3 — дегидрогеназа D-глицериновой кислоты; 4 — глицерокиназа; 5 — триметиламиноксидаза; 6 — лактатдегидрогеназа; 7 — гликолатоксидаза; 8 — саркозиндегидрогеназа; ГБК — гиперглицинемия без кетоза; FH₄ — тетрагидрофолат

и смерти. Часто наблюдаются судороги, особенно миоклонические, и икота.

При лабораторных исследованиях обнаруживают высокий уровень глицина в крови, который может превышать норму в 8 раз, и в моче. Диагностическим признаком является резкое повышение содержания глицина в СМЖ (в 15–30 раз выше нормы) и высокое по сравнению с нормой соотношение концентраций глицина в СМЖ и в плазме (более 0,08). Значение рН сыворотки остается нормальным. Уровень серина в плазме обычно снижен.

Примерно 30% детей с этой патологией погибают, несмотря на поддерживающую терапию. У остальных наблюдается резкое отставание психомоторного развития и упорные миоклонические судороги и/или эпилептические припадки.

Младенческая форма ГБК. При младенческой ГБК признаки и симптомы, характерные для неонатальной формы (см. выше), появляются после 6-месячного возраста. Обычно наблюдаются судороги, но в целом заболевание протекает несколько легче. Дети, как правило, не погибают, а психическая отсталость выражена в меньшей степени.

Лабораторные показатели аналогичны таковым при неонатальной форме патологии.

Поздно проявляющаяся форма ГБК. Описано всего несколько больных с этой формой патологии, которая клинически проявляется, в основном, прогрессирующим спастическим парапарезом, атрофией зрительных нервов и хореоатетоидными движениями. Симптомы могут возникать в интервале от 2- до 33-летнего возраста. Психическое развитие больных обычно не страдает, но в 3 случаях наблюдалась легкая умственная отсталость. Судороги отмечены лишь у одного больного.

Изменения лабораторных показателей сходны с таковыми при неонатальной форме патологии, но выражены слабее.

Преходящая форма ГБК. Эта форма заболевания наблюдалась лишь у 6 новорожденных. По своим признакам она не отличается от неонатальной формы. Однако к 2–8-недельному возрасту повышенный уровень глицина в плазме и СМЖ нормализуется и все клинические симптомы исчезают. У 5 из этих больных не было никаких неврологических изменений, но у одного отмечено резкое отставание психического развития. Причина этого состояния неизвестна. Предполагается, что оно связано с незрелостью ферментативной системы.

Все формы ГБК следует отличать от гиперглицинемии с кетозом (см. п. 133.6), D-глицериновой ацидурии (см. ниже) и отравления вальпроевой кислотой. В последнем случае уровень глицина в крови и моче также умеренно повышен. Поэтому биохимические исследования необходимо повторять после прекращения приема вальпроата.

Активность ферментативной системы в ткани печени или головного мозга при неонатальной форме данной патологии близка к нулю, тогда как при других формах в некоторой степени сохраняется. Более чем у 80% больных с неонатальной формой ГБК дефектным оказывается белок Р. При исследовании ферментативной активности у 3 больных с младенческой и поздно проявляющейся формами патологии в 2 случаях обнаружен дефект белка Т, а в одном — дефект белка Н. Эффективные способы лечения отсутствуют. Обменное переливание крови, диета с низким содержанием глицина и введение бензоата натрия или фолата не препятствуют развитию неврологических осложнений. Средства, блокирующие действие глицина на нервные клетки (стрихнин, диазепам и декстрометорфан), помогают лишь при легких формах данного состояния.

ГБК наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность ее неизвестна, но в северной Финляндии это заболевание встречается весьма часто (1:12 000). Ген белка Р локализован на коротком плече хромосомы 9, а гены белков Н и Т — на длинном плече хромосомы 3. Определение ферментативной активности в биоптатах ворсин хориона позволяет диагностировать заболевание пренатально.

Саркозинемия

В ряде случаев в крови и моче обнаруживается повышенная концентрация саркозина (N-метилглицина), но сколько-нибудь постоянная клиническая картина при этом отсутствует. Данный рецессивно наследуемый признак обусловлен недостаточностью саркозиндегидрогеназы — фермента, превращающего саркозин в глицин (см. рис. 133.8). Ген этого фермента расположен на длинном плече хромосомы 9.

D-Глицериновая ацидурия

D-глицериновая кислота — промежуточный продукт обмена серина и фруктозы (см. рис. 133.8). D-глицериновая ацидурия относится к числу ред-

ких нарушений обмена веществ. Различают по меньшей мере две ее формы. При одной из них клинические проявления тяжелой энцефалопатии (снижение мышечного тонуса, судороги, нарушения психических и двигательных процессов) и лабораторные данные (гиперглицинемия и гиперглицинурия) сходны с таковыми при ГБК. Однако в моче больных обнаруживается большое количество отсутствующей в норме D-глицериновой кислоты. У одного из больных выявлена недостаточность глицерокиназы, а у другого — снижение активности D-глицеродегидрогеназы.

Вторая форма характеризуется в основном хроническим метаболическим ацидозом и задержкой развития. D-глицериновая ацидурия у таких детей не сопровождается гиперглицинемией. Природа дефектного фермента в данном случае неизвестна.

Эффективные способы лечения отсутствуют. У одного больного ограничение фруктозы в диете уменьшало тяжесть судорожных припадков.

Триметиламинурия

В норме триметиламин образуется из холина и триметиламинооксида пищи под действием кишечных бактерий. Основным источником холина служат яйца и печень, а триметиламинооксида — рыба. После всасывания триметиламин под действием печеночной триметиламинооксидазы превращается в лишенный запаха триметиламинооксид, который выводится с мочой (см. рис. 133.8). Недостаточность триметиламинооксидазы приводит к появлению в моче большого количества триметиламина. Описанные случаи триметиламинурии не сопровождались клинической симптоматикой. Однако исходящий от больных отвратительный запах тухлой рыбы создает множество социальных и психосоциальных проблем. Отказ от потребления рыбы, яиц, печени и других источников холина (орехов и зерновых продуктов) значительно ослабляет этот запах. Ген триметиламинооксидазы картирован на длинном плече хромосомы 1.

Гипероксалурия и оксалоз

Щавелевая кислота образуется главным образом при окислении глиоксиловой и (в меньшей степени) аскорбиновой кислоты (см. рис. 133.8). Глиоксиловая кислота является продуктом окисления гликолевой кислоты в пероксисомах. Источник

гликолевой кислоты неизвестен. Основными экзогенными источниками щавелевой кислоты служат шпинат и ревень. В организме человека щавелевая кислота не метаболизируется и выводится с мочой в виде оксалатов. Оксалат кальция плохо растворим и откладывается в почках и суставах.

При дефиците пиридоксина (кофермент аланинглиоксилатаминотрансферазы; см. рис. 133.8), отравлении этиленгликолем, потреблении больших доз витамина С, после введения анестетика метоксифлурана (который прямо окисляется в щавелевую кислоту), а также при воспалительных поражениях кишечника и после обширных его резекций (*энтеральная гипероксалурия*) развивается *вторичная гипероксалурия*. При употреблении растительных продуктов с высоким содержанием щавелевой кислоты (например, щавеля) возникает острая гипероксалурия, которая может оказаться смертельной. Смертельная доза щавелевой кислоты составляет 5–30 г. Отложение оксалата кальция в тканях сопровождается гипокальциемией, некрозом печени, почечной недостаточностью, сердечными аритмиями и другими тяжелыми осложнениями.

Первичная гипероксалурия — редкая наследственная патология, при которой в организме накапливается большое количество оксалатов. Различают два ее типа. Отложение оксалата кальция в паренхиматозных органах называется *оксалозом*.

Первичная гипероксалурия типа I — наиболее частая форма первичной гипероксалурии. Ее причиной служит недостаточность аланинглиоксилатаминотрансферазы, которая экспрессируется только в пероксисомах печени и коферментом которой служит пиридоксин (витамин В₆). В отсутствие этого фермента глиоксиловая кислота, не превращаясь в глицин, поступает в цитозоль, где окисляется в щавелевую кислоту (см. рис. 133.8). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген аланинглиоксилатаминотрансферазы расположен на длинном плече хромосомы 2. У больных с этой патологией обнаружено несколько его мутаций. Наиболее частая мутация приводит к экспрессии фермента не в пероксисомах, а в митохондриях. При определении *in vitro* активность аланинглиоксилатаминотрансферазы в таких случаях достигает таковой у облигатных гетерозигот. Однако активность фермента *in vivo* оказывается сниженной. Этот дефект выявлен примерно у 30% больных с гипероксалурией типа I.

Заболевание может проявиться в разном возрасте, но чаще всего клинические симптомы возникают у детей до 5 лет и примерно в 10% случаев — на первом году жизни (неонатальная оксалурия). Первые симптомы связаны с образованием камней в почках и нефрокальцинозом. Почечная колика или бессимптомная гематурия постепенно нарушает функцию почек, что приводит к задержке роста и уремии. Без лечения большинство больных не доживают до 20 лет, погибая от ХПН. В редких случаях развивается острый артрит, который можно принять за подагру, поскольку при гипероксалурии типа I одновременно возрастает содержание и мочевой кислоты. Описаны и поздние формы заболевания, проявляющиеся в зрелом возрасте.

Самый важный лабораторный признак этой патологии — резко повышенная экскреция оксалатов с мочой (в норме 10–50 мг/сут). Наличие в осадке мочи кристаллов оксалатов мало помогает диагностике, поскольку такие кристаллы часто обнаруживаются и у здоровых лиц. Экскреция гликолевой и глиоксиловой кислот с мочой повышена. Диагноз можно подтвердить путем определения активности фермента в биоптатах печени.

Медикаментозное лечение чаще всего оказывается безуспешным. В ряде случаев уровень оксалатов в моче снижается после введения больших доз пиридоксина. Пересадка почки при ХПН не улучшает прогноз, поскольку и в пересаженной почке развивается оксалоз. Одновременная пересадка печени и почки значительно снижала содержание оксалатов в плазме и моче. Такая пересадка может быть наиболее эффективным методом лечения гипероксалурии типа I.

Тонкоигольная биопсия печени с определением активности аланинглиоксилатаминотрансферазы или анализ ДНК в биоптатах ворсин хориона позволяет устанавливать диагноз пренатально.

Первичная гипероксалурия типа II (L-глицериновая ацидурия). Эта редкая патология обусловлена недостаточностью ферментного комплекса D-глицератдегидрогеназы/глиоксалатредуктазы (см. рис. 133.8), что приводит к накоплению двух промежуточных продуктов — гидроксипирувата (кетокислотное производное серина) и глиоксиловой кислоты. Оба этих соединения под действием ЛДГ превращаются соответственно в L-глицериновую и щавелевую кислоту. Повышенный риск дан-

ной патологии характерен для индейцев племени Оджибва из Манитобы.

Клинические признаки гипероксалурии типа II и I одинаковы. Почечнокаменная болезнь, проявляющаяся почечной коликой и гематурией, развивается у детей до 2 лет. Однако ХПН у таких больных не наблюдалась. В моче помимо высокого уровня оксалатов содержится большое количество L-глицериновой кислоты (которая в норме отсутствует). Экскреция гликолевой и глиоксиловой кислот не повышена. Присутствие L-глицериновой кислоты в моче без повышения экскреции гликолевой и глиоксиловой кислот отличает это состояние от гипероксалурии типа I.

Эффективные методы лечения неизвестны.

Дефицит креатина (недостаточность гуанидинацетатметилтрансферазы)

Креатин образуется из аргинина и лизина в печени, поджелудочной железе и почках (рис. 133.9) и поступает в мышцы и головной мозг, где имеется высокоактивная креатинкиназа. Фосфорилирование и дефосфорилирование креатина под действием креатинкиназы, как и система АТФ/АДФ, обеспечивает протекание макроэргических реакций в этих органах. Креатин без участия ферментов с постоянной скоростью превращается в креатинин, который выводится с мочой. Недостаточность гуанидинацетатметилтрансферазы, приводящая к дефициту креатина, обуславливает тяжелое клиническое состояние.

Уже в первые недели или месяцы жизни появляются *симптомы*, характерные для нарушения функций головного мозга и мышц. Большинство больных отстают в физическом и психическом развитии; у них отсутствует активная речь, наблюдается аутизм с попытками членовредительства и резкое повышение мышечного тонуса с дискинезией и дистонией. Часто возникают судороги. Соматический рост при этом сохраняется.

Лабораторные исследования выявляют снижение уровня креатина и креатинина в крови и моче. Диагностическим признаком является значительное повышение содержания гуанидинацетата в крови, моче и особенно в СМЖ. С помощью МРС можно обнаружить отсутствие креатина и креатинфосфата и высокий уровень гуанидинацетата в мозге. При МРТ регистрируется усилен-

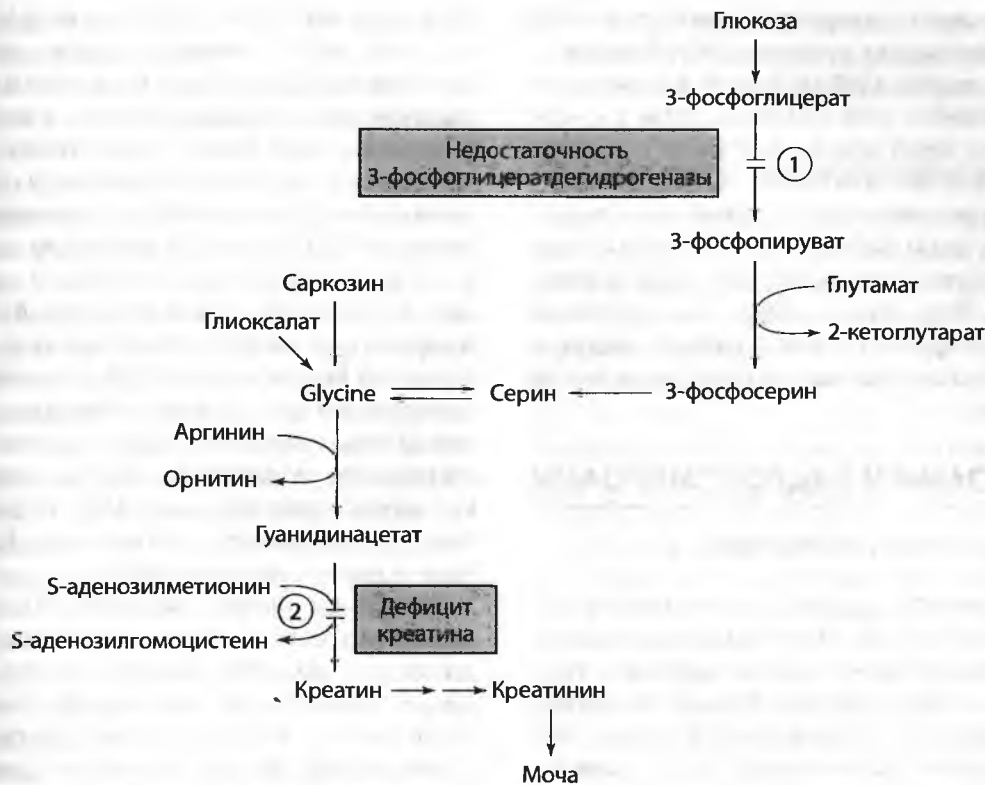


Рис. 133.9. Пути синтеза серина и креатина. Ферменты: 1 — фосфоглицератдегидрогеназа; 2 — гуанидинацетатметилтрансфераза

ный сигнал от бледного шара. *Диагноз* может быть подтвержден результатами определения активности гуанидинацетатметилтрансферазы в биоптатах печени, культуре фибробластов, стимулированных лимфоцитах, а также путем анализа ДНК.

Лечение моногидратом креатина в дозе 350 мг–2 г/кг/сут внутрь резко снижает мышечный тонус, улучшает психическое состояние и нормализует показатели МРТ и ЭЭГ. Однако развитие речи при этом не ускоряется. Полагают, что раннее начало лечения обеспечивает нормальное развитие ребенка.

Недостаточность гуанидинацетатметилтрансферазы наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген этого фермента расположен на коротком плече хромосомы 19 (p13.3), причем при дефиците креатина идентифицировано не менее двух его мутаций. Учитывая возможность эффективного лечения, данное состояние следует подозревать во всех случаях нарушений мозговых и мышечных функций.

133.8. СЕРИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Заменимая аминокислота серин синтезируется из глюкозы и глицина (см. рис. 133.9).

Недостаточность 3-фосфоглицератдегидрогеназы. Описано только несколько случаев недостаточности этого фермента.

Клинические проявления обычно возникают вскоре после рождения и включают выраженную задержку психического развития, судороги, гипотонию мышц и микроцефалию. По крайней мере у одного больного наблюдалась двусторонняя катаракта.

При *лабораторных исследованиях* обнаруживают низкий уровень серина и глицина в плазме натошак и крайне низкое содержание серина (в 5 раз ниже нормы) и глицина (в 2 раза ниже нормы) в СМЖ. Какие-либо необычные органические кислоты в моче отсутствуют. При МРТ головы находят признаки атрофии коры и демиелинизации.

Диагноз можно подтвердить путем определения активности фермента в культуре фибробластов.

Лечение серином (200 мг/кг/сут внутрь) нормализует уровень этой аминокислоты в крови и СМЖ и уже через неделю устраняет судороги. Отдаленные перспективы такого лечения неизвестны. Данное состояние предположительно наследуется как аутосомный признак. Ген 3-фосфоглицератдегидрогеназы картирован на длинном плече хромосомы 1. Возможность эффективного лечения требует рассмотрения соответствующего диагноза у любого ребенка с психомоторными нарушениями и судорогами.

133.9. ПРОЛИН И ГИДРОКСИПРОЛИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Большое количество пролина и гидроксипролина содержится в коллагене. В норме обе аминокислоты присутствуют в моче только в связанном виде. Свободные пролин и гидроксипролин обнаруживаются в моче только в самом раннем детстве. Экскреция связанного гидроксипролина (в составе ди- и трипептидов) отражает кругооборот коллагена и при ускорении его кругооборота (например, при рахите или гиперпаратиреозе) возрастает.

Гиперпролинемия. Описано два типа этой редкой аутосомно-рецессивной патологии. *Гиперпролинемия типа I* обусловлена недостаточностью пролиноксидазы (дегидрогеназы), а *гиперпролинемия типа II* — недостаточностью дегидрогеназы Δ' -пирролин-5-карбоновой кислоты (рис. 133.10).

Ни тот, ни другой тип патологии не сопровождается сколько-нибудь специфическими клиническими симптомами. При обоих типах наблюдаются повышение концентрации пролина в крови (более выраженное при типе II) и пролинурия. Возрастает и экскреция гидроксипролина и глицина, поскольку массивная пролинурия «насыщает» общий механизм канальцевой реабсорбции этих аминокислот. Гиперпролинемию типа II отличает от типа I присутствие в плазме и моче Δ' -пирролин-5-карбоновой кислоты. Носители этой патологии в лечении не нуждаются. У 20-месячного ребенка, страдающего судорогами, наблюдалась пролинемия II типа с биохимическими признаками недостаточности витамина B_6 . Лечение витамином B_6 устраняло судороги. Связь между пролинемией типа II, недостаточностью витамина B_6 и судорогами остается невыясненной.

Гипергидроксипролинемия. В основе этого редкой аутосомно-рецессивной патологии предположительно лежит недостаточность гидроксипролиноксидазы (см. рис. 133.10). Клинические симптомы обычно отсутствуют. Диагностическое значение имеет резкое повышение концентрации гидроксипролина в крови. В моче больных большое количество пролина и глицина. Лечение не требуется.

Недостаточность пролидазы. Имидодипептиды (например, глицилпролин), образующиеся при распаде коллагена, в норме расщепляются тканевой пролидазой, полная активность которой требует присутствия марганца. Недостаточность пролидазы, наследуемая по аутосомно-рецессивно-

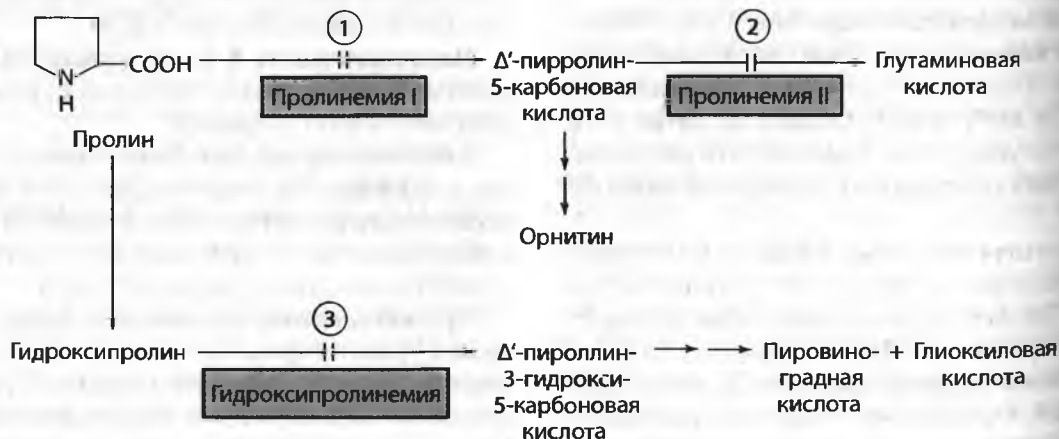


Рис. 133.10. Пути обмена пролина. Ферменты: 1 — пролиноксидаза; 2 — дегидрогеназа Δ' -пирролин-5-карбоновой кислоты; 3 — гидроксипролиноксидаза

му типу, приводит к накоплению имидодипептидов в жидких средах организма.

Клинические симптомы этого редкого заболевания и возраст, в котором они возникают (от 19 мес. до 19 лет), широко варьируют и включают рецидивирующие болезненные изъязвления кожи рук и ног. Появлению язв может предшествовать шелушение кожи, пятнисто-папулезная сыпь, пурпура и телеангиэктазия. Язвы обычно инфицируются и долго не заживают (до 4–7 мес.). В большинстве случаев отмечаются легкие нарушения психических и двигательных функций, а также склонность к инфекциям (рецидивы воспаления среднего уха, синуситы, инфекции дыхательных путей, спленомегалия), которые могут оказаться смертельными. У некоторых больных наблюдаются черепно-лицевые аномалии, такие как птоз, экзофтальм, выступание черепных швов. Описаны и случаи с полным отсутствием клинических симптомов. Диагностическое значение имеет высокое содержание имидодипептидов в моче. Активность фермента можно определять в эритроцитах или культуре кожных фибробластов.

Добавление к диете пролина, аскорбиновой кислоты и магния, а также местное применение пролина и глицина ускоряет заживление язв. Однако эти средства помогают не всем больным.

Ген пролидазы картирован на длинном плече хромосомы 19 (q12–13.11); у больных из разных семей выявлено несколько его мутаций.

133.10. ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Основным продуктом превращения глутаминовой кислоты в организме является *глутатион* (γ -глутамилцистеинилглицин). Этот трипептид имеется во всех тканях. Его синтез и распад происходят в ходе сложной последовательности реакций, называемых γ -глутамиловым циклом (рис. 133.11). Обладая тремя сульфгидрильными (-SH) группами и присутствуя в клетках в большом количестве, глутатион защищает от окисления другие соединения, содержащие сульфгидрильные группы (например, ферменты и КоА). Он участвует также в разрушении перекисей, в том числе перекиси водорода, и поддерживает восстановительный потенциал клеток. Характерное следствие дефицита глутати-

она — гемолитическая анемия. Посредством γ -глутамилового цикла глутатион способствует транспорту аминокислот через клеточную мембрану.

Недостаточность глутатионсинтетазы

Описано две формы этого состояния (см. ч. XXIV, разд. 3 и рис. 133.11). Для *тяжелой формы*, которая обусловлена генерализованной недостаточностью фермента, характерны выраженные ацидоз и 5-оксопролинурия, тогда как при *легкой* форме, при которой недостаточность фермента и дефицит глутатиона ограничены эритроцитами, эти проявления не наблюдаются. При обеих формах у больных развивается гемолитическая анемия, причиной которой служит дефицит глутатиона.

Тяжелая форма недостаточности глутатионсинтетазы (пироглутаминовая ацидемия, выраженная 5-оксопролинурия). *Клинические проявления* этой редкой патологии возникают в первые дни жизни и включают метаболический ацидоз, желтуху и гемолитическую анемию легкой или умеренной степени. Хронический ацидоз сохраняется и после выхода ребенка из критического состояния. Эпизоды опасного для жизни ацидоза могут повторяться при расстройстве желудка, случайных инфекциях или после хирургического вмешательства. У определенной группы больных наблюдаются также психическая отсталость и неврологические нарушения (такие, как спастический тетрапарез, атаксия, тремор, дизартрия и судороги). В ряде случаев отмечена повышенная склонность к инфекциям, связанная, вероятно, с нарушением функции гранулоцитов.

При *лабораторных исследованиях* выявляют метаболический ацидоз, легкую или умеренную гемолитическую анемию и огромное количество 5-оксопролина в моче (экскреция которого достигает 40 г в сутки). Концентрация этого вещества в крови также повышена. Содержание глутатиона в эритроцитах резко снижено. Считается, что синтез 5-оксипролина при этой патологии возрастает вследствие превращения в него γ -глутамилцистеина под действием γ -глутамилциклотрансферазы (см. рис. 133.11). Образование же самого γ -глутамилцистеина резко усиливается потому, что отсутствует нормальное ингибирующее действие глутатиона на γ -глутамилцистеинсинтетазу. Недостаточность глутатионсинтетазы обнаруживается не только в эритроцитах, но и в других клетках.

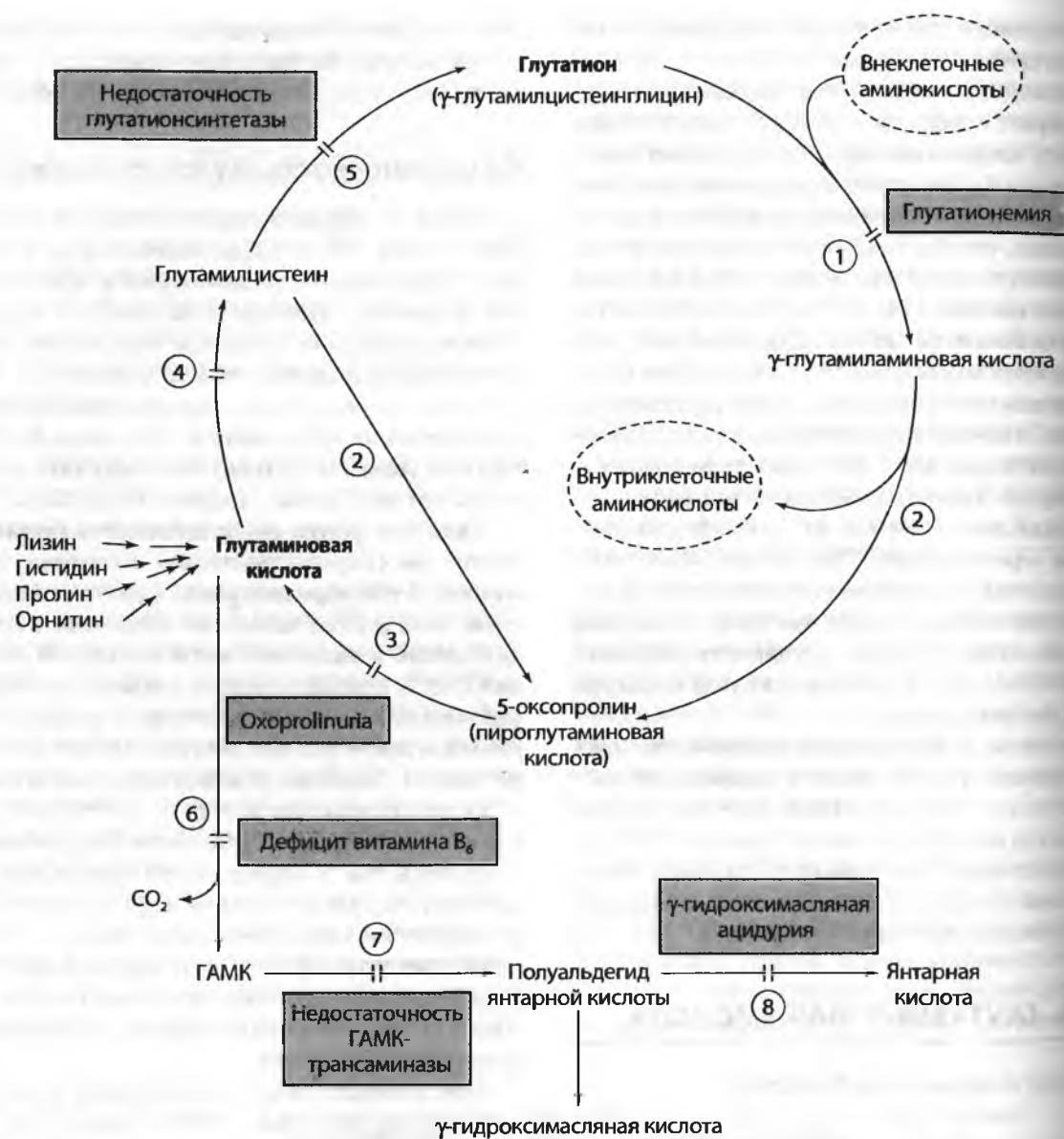


Рис. 133.11. γ -глутамиловый цикл. Отмечены нарушения синтеза и распада глутатиона. Ферменты:

1 — γ -глутамилтранспептидаза; 2 — γ -глутамилциклотрансфераза; 3 — 5-оксопролиназа; 4 — γ -глутамилцистеинсинтетазы; 5 — глутатионсинтетазы; 6 — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; 7 — ГАМК-трансаминаза; 8 — деhydroгеназа янтарного полуальдегида

Лечение острых приступов включает введение большого количества жидкости, устранение ацидоза (путем введения бикарбоната натрия) и коррекцию анемии и гипербилирубинемии. Ощелачивание организма обычно приходится проводить постоянно. Рекомендуются большие дозы витаминов С и Е. Необходимо исключить любые лекарственные средства и оксиданты, способные вызывать

гемолиз, и предотвращать ситуации, сопровождающиеся усилением катаболизма. Прием аналогов глутатиона помогает далеко не всегда.

Пренатальную диагностику недостаточности глутатионсинтетазы осуществляют путем определения уровня 5-оксопролина в амниотической жидкости, исследования активности фермента в культуре амниоцитов или биоптатах ворсин хо-

риона, а также анализа ДНК. Описаны случаи благополучного течения и завершения беременности у больных женщин.

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген глутатионсинтетазы расположен на длинном плече хромосомы 20 (q11.2). У больных из разных семей найдено несколько различных его мутаций.

Легкая форма недостаточности глутатионсинтетазы. Описано всего несколько больных с этой формой патологии. У них отмечалась только гемолитическая анемия легкой или умеренной степени и спленомегалия. Психическое развитие оставалось нормальным; метаболический ацидоз и повышение концентрации 5-оксопролина отсутствовали. Это состояние предположительно обусловлено такими мутациями гена, кодирующего глутатионсинтетазу, которые придают ферменту нестабильность при сохранении его каталитической функции. Ускоренный распад фермента в этих случаях не сказывается на клетках, в которых происходит нормальный синтез белка, но в эритроцитах, где синтез белка отсутствует, возникает тяжелый дефицит глутатиона.

Лечение сводится к мерам борьбы с гемолитической анемией и исключению лекарственных средств и оксидантов, способных вызывать гемолиз.

Недостаточность 5-оксопролиназы (5-оксопролинурия)

Главной причиной массивной 5-оксопролинурии является недостаточность глутатионсинтетазы (см. выше). Однако умеренная 5-оксопролинемия наблюдается при различных метаболических нарушениях и приобретенных заболеваниях, например при тяжелых ожогах, синдроме Стивенса–Джонсона, гомоцистинурии, нарушениях цикла мочевины и тирозинемии типа I.

У нескольких больных с умеренной 5-оксопролинурией (4–10 г/сут) выявлена недостаточность 5-оксопролиназы. Специфические клинические симптомы при этом отсутствовали. В 2 случаях отмечена умеренно выраженная или тяжелая умственная отсталость. Наблюдались и другие клинические проявления, но неясно, насколько они связаны именно с недостаточностью 5-оксопролиназы. Специальное лечение не проводится.

Недостаточность γ -глутамилцистеинсинтетазы

Описано всего несколько случаев недостаточности этого фермента, наиболее постоянно проявляющейся хронической гемолитической анемией легкой степени. Под влиянием сульфаниламидов возникали острые приступы гемолиза. У двух сиблингов уже в зрелом возрасте развилась периферическая невропатия и прогрессирующая спинально-мозжечковая дегенерация. При лабораторном исследовании у всех больных обнаруживалась хроническая гемолитическая анемия. В 2 случаях отмечена генерализованная аминоацидурия, связанная с ролью γ -глутамилового цикла в транспорте аминокислот в клетки (см. рис. 133.11). *Лечение* проводится так же, как при любой гемолитической анемии. Данное состояние наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Глутатионемия (недостаточность γ -глутамилтранспептидазы). γ -глутамилтранспептидаза присутствует во всех клетках, обладающих секреторными или абсорбирующими функциями. Особенно большое количество этого фермента в почках, поджелудочной железе, стенке кишечника и печени. Он обнаруживается и в желчи. Его содержание в крови часто определяют при заболеваниях печени и желчных путей.

Недостаточность γ -глутамилтранспептидазы сопровождается повышением концентрации глутатиона в жидких средах организма, но его уровень в клетках остается нормальным. Описано всего несколько больных с недостаточностью этого фермента, поэтому *клинические проявления* такой патологии охарактеризовать трудно. В трех случаях отмечены психическая отсталость легкой или умеренной степени и резкие поведенческие нарушения. Одна из двух сестер с этим заболеванием обладала нормальным интеллектом, тогда как у второй диагностирован синдром Прадера–Вилли.

При лабораторных исследованиях обнаруживают резкое повышение уровня глутатиона в моче, экскреция которого достигает 1 г в сутки, а также γ -глутамилцистеина и цистеина. Генерализованная аминоацидурия отсутствовала во всех случаях, хотя при недостаточности этого фермента ее следовало бы ожидать (см. рис. 133.11).

Диагноз может быть подтвержден определением активности фермента в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. Эффективные способы *лечения* отсутствуют.

Данное состояние наследуется как аутосомно-рецессивный признак.

γ -глутамилтранспептидаза представляет собой сложный белок, кодируемый несколькими генами (по меньшей мере, семью). Большинство из них расположено на длинном плече хромосомы 22.

Врожденные дефекты обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)

В головном мозге и других тканях (в частности, в почках и β -клетках поджелудочной железы) ГАМК образуется, главным образом, в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием глутаматдекарбоксилазы (ГАД). Кофактором этого фермента служит пиридоксин (витамин B_6) (см. рис. 133.11). Глутаматдекарбоксилазной активностью обладают два фермента — ГАД₆₅ и ГАД₆₇. В головном мозге функционирует преимущественно ГАД₆₇, а в β -клетках — ГАД₆₅. Антитела к ГАД₆₅ и ГАД₆₇ — это основные маркеры соответственно сахарного диабета типа 1 и синдрома мышечной скованности. Ген ГАД₆₅ картирован на коротком плече хромосомы 10 (p11–23), ген ГАД₆₇ находится на длинном плече хромосомы 2 (q31).

Недостаточность пиридоксина (витамина B_6), проявляющаяся судорогами (см. также т. 1, гл. 46). Причиной этой аутосомно-рецессивной патологии является дефицит ГАМК в головном мозге, обусловленный, вероятно, снижением активности ГАД. Основное *клиническое проявление* — судороги, часто возникающие в первые часы после рождения и не устраняемые обычной противосудорожной терапией. Введение больших доз витамина B_6 (10–100 мг/кг) снимает судороги и нормализует ЭЭГ. Описана и другая форма этой патологии, при которой симптомы возникают позднее, около 2-летнего возраста. Поэтому витамин B_6 рекомендуется использовать во всех случаях появления стойких судорог у ребенка. Потребность в витамине обычно сохраняется на всю жизнь. В ряде случаев отмечены и другие неврологические нарушения, например задержка развития речи.

Лабораторные анализы выявляют повышение уровня глутамата и снижение содержания ГАМК в головном мозге и СМЖ.

Патогенез данного состояния остается неясным. Можно было бы предположить повышение K_M фермента по отношению к его кофактору (витамину B_6), но снижение активности ГАД в мозге

остается недоказанным. Анализ ДНК генов ГАД₆₅ и ГАД₆₇ также не обнаруживает их мутаций. Найдена ассоциация этой патологии с нарушением строения ДНК на участке q31.2 длинного плеча хромосомы 5, т. е. далеко не там, где расположены локусы ГАД.

Продолжать *лечение* большими дозами витамина B_6 необходимо неопределенно долго.

Недостаточность ГАМК-трансаминазы. Этот дефект, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, был выявлен всего у 3 детей грудного возраста. *Клинические проявления* включают резкое отставание развития психомоторных функций, снижение мышечного тонуса, усиление рефлексов, заторможенность и стойкие судороги. В первом сообщении у 2 больных сиблингов отмечалось ускорение линейного роста. В СМЖ повышена концентрация ГАМК и β -аланина. При аутопсии обнаружены признаки лейкодистрофии головного мозга. В мозге и лимфоцитах активность ГАМК-трансаминазы снижена. Эффективные методы лечения отсутствуют. Введение витамина B_6 (природного кофактора этого фермента) оказывалось безуспешным.

γ -гидроксимасляная ацидурия (недостаточность дегидрогеназы янтарного полуальдегида). Описано более 150 случаев недостаточности этого фермента (см. рис. 133.11). *Клинические симптомы* проявляются обычно в самом раннем детстве и включают некоторую задержку психического развития, позднее начало речи, выраженную гипотонию мышц, атаксию и судороги. Кроме того, отмечались окуломоторная апраксия, хореоатетоз, аутизм и агрессивное поведение. С возрастом атаксия ослабевает.

При *лабораторных исследованиях* обнаруживают резкое повышение уровня γ -гидроксимасляной кислоты в крови (почти в 200 раз), СМЖ (до 1200 раз) и моче (до 800 раз). Ацидоз отсутствует. С возрастом экскреция γ -гидроксимасляной кислоты с мочой уменьшается. В плазме, моче и СМЖ может быть повышен также уровень глицина.

Диагноз подтверждается результатами определения активности фермента в лимфоцитах. Определение концентрации γ -гидроксимасляной кислоты в амниотической жидкости и анализ активности фермента в амниоцитах или биоптатах ворсин хориона позволяет диагностировать эту патологию *пренатально*.

Лечение, как правило, неэффективно. В некоторых случаях координацию движений и психическое состояние улучшал вигабатрин.

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген дегидрогеназы янтарного полуальдегида картирован на коротком плече хромосомы 6 (p22).

Роль γ -гидроксимасляной кислоты в патогенезе этого состояния понять трудно, поскольку при ее ведении человеку и животным наблюдаются противоположные эффекты. Она нелегально используется молодежью как наркотическое средство и для ослабления воли жертв изнасилования (см. также т. 1, гл. 56).

133.11. ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ И ГИПЕРАММОНИЕМИЯ (АРГИНИН, ЦИТРУЛЛИН, ОРНИТИН)

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

При распаде аминокислот образуется свободный аммиак, обладающий сильным токсическим действием на ЦНС. Он обезвреживается за счет превращения в мочевины в ходе ряда реакций, на-

♦ **Бокс 133.1.** Врожденные дефекты обмена веществ, сопровождающиеся гипераммониемией

- недостаточность ферментов цикла мочевины
- недостаточность карбамилфосфатсинтетазы
- недостаточность орнитранскарбамилазы
- недостаточность аргининсукцинатсинтетазы
- недостаточность аргининсукцинаталиазы
- недостаточность аргиназы
- недостаточность *N*-ацетилглутаматсинтетазы
- органические ацидемии
- пропионовая ацидемия
- метилмалоновая ацидемия
- изовалериановая ацидемия
- недостаточность β -кетотиолазы
- множественная недостаточность карбоксилаз
- недостаточность дегидрогеназы среднецепочечного ацил-КоА
- глутаровая ацидемия типа II
- 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия
- ферментопатическая непереносимость белка
- синдром ГТГ
- транзитная гипераммониемия новорожденных
- врожденная гиперинсулинемия с гипераммониемией

зываемых циклом мочевины (рис. 133.12). Синтез мочевины протекает с участием пяти ферментов: карбамилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамилазы, аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукцинаталиазы и аргиназы. Шестой фермент, *N*-ацетилглутаматсинтаза, необходим для образования активатора карбамилфосфатсинтетазы — *N*-ацетилглутамата. Наблюдался дефицит отдельных ферментов, участвующих в цикле мочевины; в общей сложности недостаточность этих ферментов встречается с частотой 1:30 000 и служит одной из наиболее частых причин гипераммониемии в грудном возрасте.

Генетические причины

Высокий уровень аммиака в плазме наблюдается не только при недостаточности ферментов цикла мочевины, но и при других врожденных нарушениях обмена веществ (бокс 133.1).

Клинические проявления

У новорожденных гипераммониемия независимо от вызвавших ее причин проявляется главным образом симптомами нарушения функции головного мозга. Эти симптомы возникают уже в первые дни после начала белкового питания. Отказ от груди, рвота, одышка и заторможенность быстро переходят в глубокую кому. Обычно наблюдаются и судороги. При физикальном обследовании обнаруживают гепатомегалию и неврологические признаки глубокой комы. В более поздние сроки острая гипераммониемия проявляется рвотой, атаксией, спутанностью сознания, возбуждением, раздражительностью и агрессивным поведением. Такие приступы перемежаются периодами заторможенности и сонливости с переходом в кому.

В тех случаях, когда гипераммониемия обусловлена недостаточностью ферментов цикла мочевины, рутинные лабораторные исследования не выявляют сколько-нибудь специфических отклонений. Уровень азота мочевины крови обычно низкий, рН — нормальный или слегка повышен. Если органические ацидемии сопровождаются гипераммониемией, то, как правило, регистрируется тяжелый ацидоз. Гипераммониемию у новорожденных нередко путают с сепсисом; неправильный диагноз грозит гибелью ребенка. При аутопсии обычно не находят ничего специфического. Поэтому у каж-

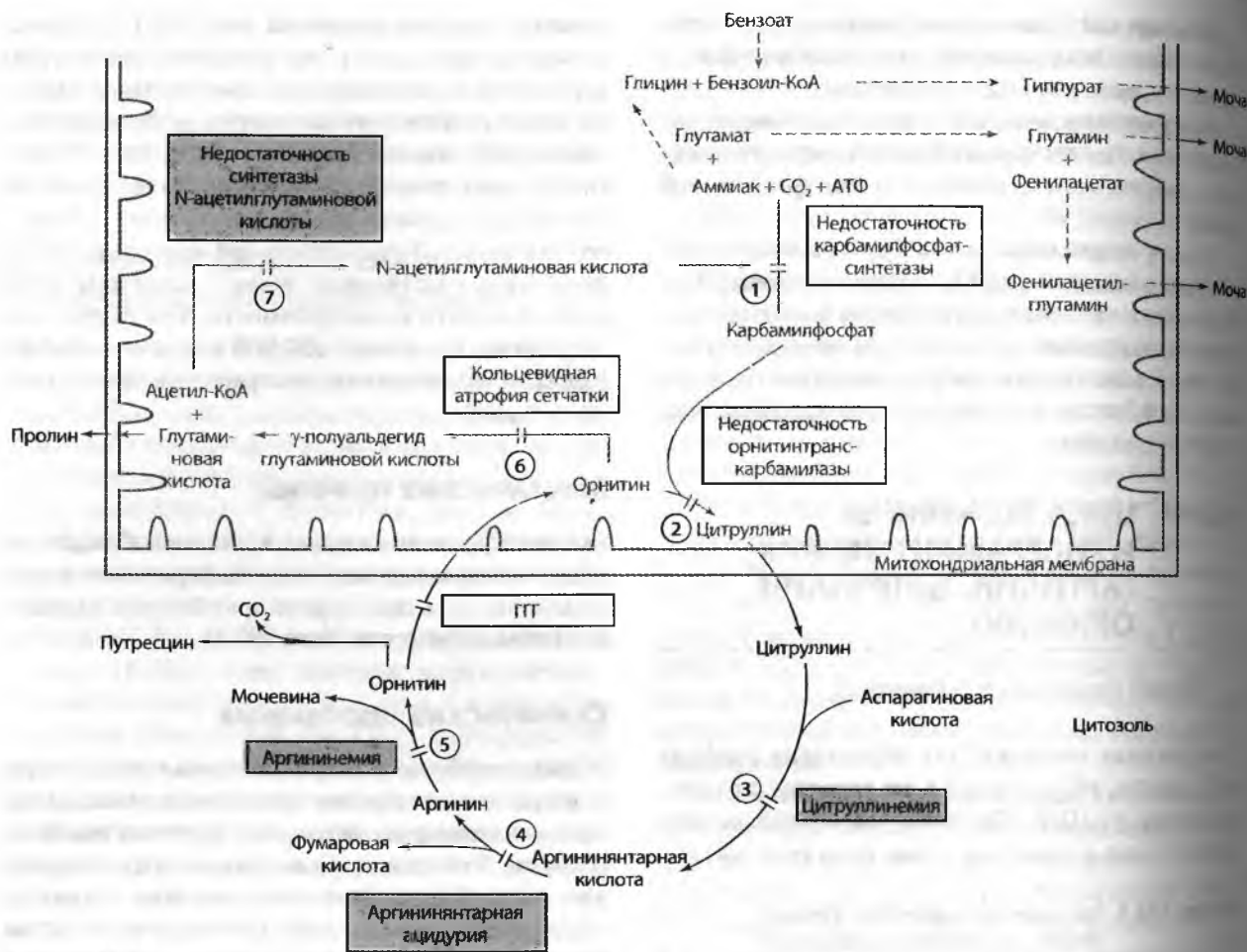


Рис. 133.12. Цикл мочевины: пути обезвреживания аммиака и обмена орнитина. Реакции, протекающие в митохондриях, выделены серым цветом. Пересеченными стрелками указаны альтернативные пути обезвреживания аммиака. Ферменты: 1 — карбамилфосфатсинтетазы; 2 — орнитинтранскарбамилазы; 3 — аргининсукцинатсинтетазы; 4 — аргининсукцинатлиаза; 5 — аргиназа; 6 — орнитин-5-аминотрасфераза; 7 — N-ацетилглутаматсинтетазы; ГГТ — синдром гипераммониемии-гиперорнитинемии-гомоцитруллинемии

дого ребенка, тяжелое состояние которого нельзя отнести на счет явной инфекции, необходимо определять уровень аммиака в плазме.

Диагностика

Основной диагностический критерий — повышение уровня аммиака в плазме, концентрация которого обычно превышает 200 мкМ (норма < 35 мкМ). Алгоритм дифференциальной диагностики гипераммониемии приведен на рис. 133.13. У детей с недостаточностью карбамилфосфатсинтетазы или орнитинтранскарбамилазы уровень большинства аминокислот в плазме остается в норме. Исклю-

чение составляют глутаминовая и аспарагиновая кислоты, а также аланин, содержание которых возрастает вторично (вследствие гипераммониемии). При недостаточности орнитинтранскарбамилазы в моче резко повышен уровень оротовой кислоты, что отличает данный дефект от недостаточности карбамилфосфатсинтетазы. У больных с недостаточностью аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукцинатлиазы и аргиназы в плазме значительно повышены концентрации соответственно цитруллина, аргининянтарной кислоты и аргинина. Чтобы отличить недостаточность карбамилфосфатсинтетазы от недостаточности N-ацетилглутаматсинтетазы, может потребоваться определение активно-

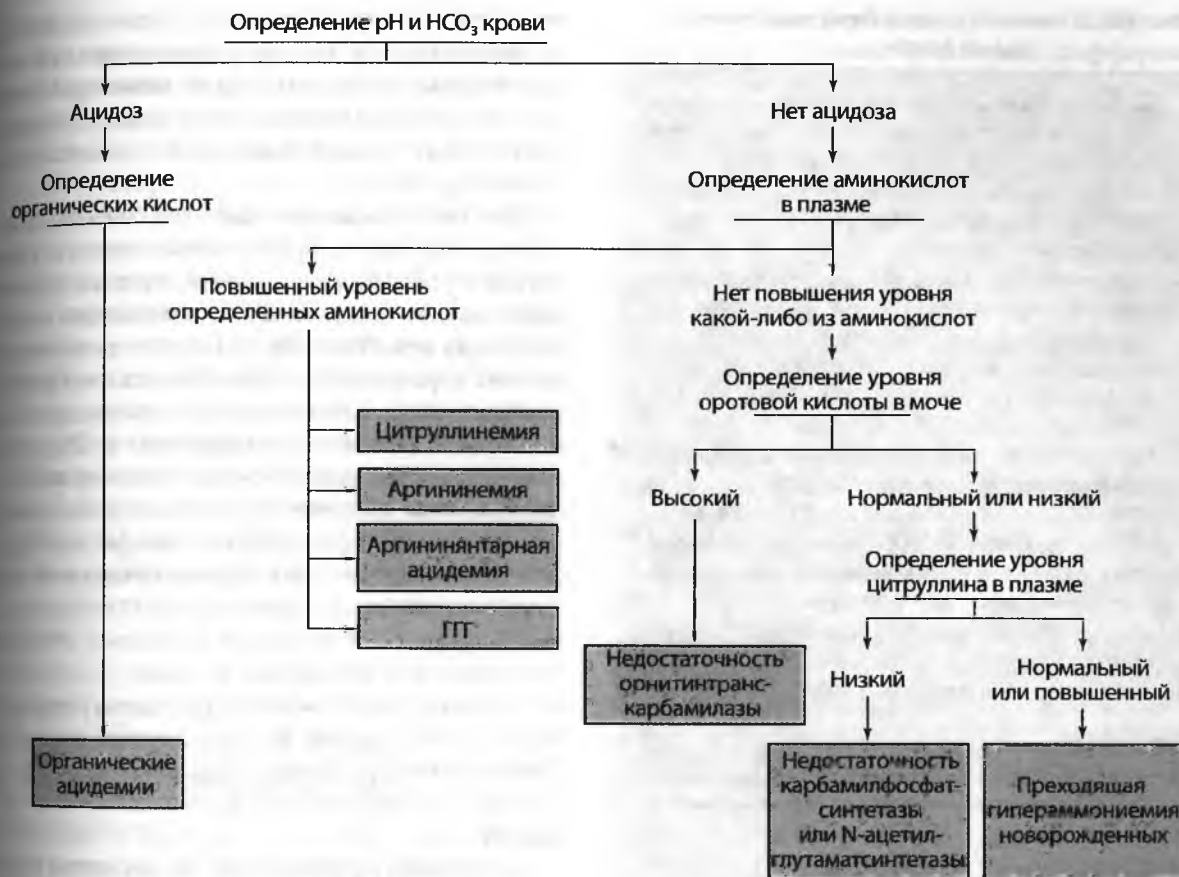


Рис. 133.13. Алгоритм дифференциальной диагностики симптоматической гипераммониемии у новорожденных

сти этих ферментов. Однако улучшение состояния больного, наблюдающееся после введения внутрь карбамилглутамата, указывает на недостаточность именно *N*-ацетилглутаматсинтетазы.

Лечение острой гипераммониемии

Острая гипераммониемия требует быстрого и энергичного лечения. Его цель сводится к удалению аммиака и обеспечению организма достаточным количеством калорий и незаменимых аминокислот (торможение катаболических процессов) (бокс 133.2). Питательные вещества, жидкость и электролиты следует вводить внутривенно. Надежным источником калорий служат препараты липидов (1 г/кг в сутки) для внутривенного введения. К внутривенным растворам добавляют минимальное количество азотсодержащих соединений (0,25 г/кг в сутки), предпочтительнее в форме незаменимых аминокислот. Сразу же после улучшения состоя-

ния начинают кормление низкобелковыми (0,5–1,0 г/кг в сутки) питательными смесями через носовую зонд.

Почки плохо выводят аммиак, и для ускорения этого процесса необходимо превратить его в быстро выводимые соединения. Бензоат натрия, взаимодействуя с эндогенным глицином, образует гиппуровую кислоту (см. рис. 133.12), и каждый моль бензоата выводит из организма 1 моль аммиака в виде глицина. Фенилацетат, взаимодействуя с глутамином, образует фенилацетилглутамин, легко проникающий в мочу. При этом 1 моль фенилацетата удаляет из организма 2 моля аммиака в виде глутамина (см. рис. 133.12).

При гипераммониемии, обусловленной нарушением цикла мочевины (за исключением недостаточности аргиназы), следует вводить аргинин, поскольку он служит источником орнитина и *N*-ацетилглутамата для этого цикла (см. рис. 133.12). У больных с цитруллинемией 1 моль аргинина взаимодейству-

◆ **Бокс 133.2.** Лечение острой гипераммониемии у грудных детей

1. Достаточно калорийное внутривенное питание, введение жидкости и электролитов (10% глюкоза и липиды, 1 г/кг в сутки) с добавлением минимального количества белка, лучше в виде смеси незаменимых аминокислот (0,25 г/кг в сутки), в первые 24 ч лечения.
2. К глюкозе (20 мл 10% раствора) добавить следующие соединения, вводя их в течение 1–2 ч:
 - бензоат натрия — 250 мг/кг (5,5 г/нм²)¹,
 - фенилацетат натрия — 250 мг/кг (5,5 г/нм²)¹,
 - гидрохлорид аргинина — 200–600 мг/кг (4,0–12,0 г/нм²) в виде 10% раствора.
3. После введения указанных разовых доз продолжать инфузию бензоата натрия (250–500 мг/кг в сутки), фенилацетата натрия (250–500 мг/кг в сутки) и аргинина (200–600 мг/кг в сутки)². Эти соединения следует добавлять к ежедневно вводимым количествам жидкости.
4. Если перечисленные меры не приводят к значительному снижению уровня аммиака в плазме, начать перитонеальный диализ или гемодиализ

¹ Обычно эти соединения готовятся в виде 1–2% растворов для внутривенного введения. Содержание натрия них необходимо учитывать при расчете суточных потребностей в натрии.

² При цитруллинемии и аргининянтранной ацидемии показаны более высокие дозы. При недостаточности аргиназы и гипераммониемии, обусловленной органическими ацидемиями, аргинин не показан.

ет с 1 молею аммиака (в виде карбамилфосфата), образуя цитруллин. При аргининянтранной ацидемии 2 моля аммиака (в виде карбамилфосфата и аспартата) реагируют с аргинином, образуя аргининянтранную кислоту. Цитруллин и аргининянтранная кислота гораздо менее токсичны и легче выводятся почками, чем аммиак. Введение аргинина при недостаточности карбамилфосфатсинтетазы или орнитинтранскарбамилазы показано потому, что в таких условиях он становится незаменимой аминокислотой. При недостаточности орнитинтранскарбамилазы помогает цитруллин (200 мг/кг в сутки), поскольку 1 его моль связывает 1 моль аммиака (в виде аспарагиновой кислоты), образуя аргинин. Больным же с недостаточностью аргиназы введение аргинина или цитруллина противопоказано. Недостаточность аргиназы встречается редко и столь же редко служит причиной острой гипераммониемии. При вторичной гипераммоние-

мии (вследствие органических ацидезий) аргинин не рекомендуется, так как в таких условиях он не может принести пользы. Тем не менее при первом приступе гипераммониемии у новорожденных, пока не будет установлен точный диагноз, следует вводить аргинин.

Для максимального эффекта бензоат, фенилацетат и аргинин можно вводить вместе. После введения разовых доз переходят к постоянной инфузии этих соединений до ликвидации острого состояния (см. бокс 133.2). Следует помнить, что бензоат и фенилацетат выпускаются в концентрированном виде, перед внутривенным введением их необходимо разводить до получения 1–2% растворов. При введении этих соединений в нужных дозах организм получает значительные количества натрия, и это следует учитывать при расчете общих суточных потребностей в натрии. Введение бензоата и фенилацетата новорожденным с гипераммониемией требует осторожности, поскольку эти вещества вытесняют билирубин из связи с альбумином и тем самым могут повышать уровень непрямого билирубина в плазме. В таких случаях перед введением бензоата или фенилацетата рекомендуется снижать содержание билирубина до безопасного уровня.

Если через несколько часов, несмотря на все эти меры, концентрация аммиака в крови заметно не снизится, следует начать гемодиализ или перитонеальный диализ. Обменное переливание крови слабо снижает содержание аммиака в организме. К этому способу прибегают лишь тогда, когда невозможно быстро провести диализ либо у новорожденного наблюдается гипербилирубинемия (см. выше). Процедура гемодиализа технически сложна и не всегда доступна. Поэтому наиболее практичный метод — перитонеальный диализ. При его проведении уже через несколько часов уровень аммиака в плазме значительно снижается, и в большинстве случаев через 48 ч полностью нормализуется. Перитонеальный диализ эффективно удаляет из организма не только аммиак, но и органические кислоты, поэтому он показан и при вторичной гипераммониемии.

Раннее введение неомицина и лактулозы через носовую зонд препятствует образованию аммиака кишечными бактериями. Нормализация уровня аммиака не сразу приводит к исчезновению неврологических симптомов, иногда на это требуется несколько дней.

Длительная терапия. Как только ребенок пришел в себя, принимают меры, направленные против основной причины гипераммониемии. Независимо от ферментативного дефекта все больные нуждаются в том или ином ограничении белка (не более 1–2 г/кг в сутки). При нарушении цикла мочевины нормальный уровень аммиака в крови поддерживается хроническим введением бензоата (250–500 мг/кг в сутки), фенилацетата (250–500 мг/кг в сутки) и аргинина (200–400 мг/кг в сутки) или цитруллина (в случаях недостаточности орнитинтранскарбамилазы, 200–400 мг/кг в сутки). Вместо обладающего неприятным запахом фенилацетата можно использовать фенилбутират. Рекомендуют также добавлять к диете карнитин, поскольку бензоат и фенилацетат снижают его содержание в организме. Однако клиническая эффективность карнитина не доказана. Необходима профилактика любых состояний, усиливающих катаболические процессы.

Недостаточность карбамилфосфатсинтетазы и *N*-ацетилглутаматсинтетазы

Клинические и биохимические признаки недостаточности этих двух ферментов практически одинаковы (см. рис. 133.12). Симптомы и возраст, в котором они возникают, широко варьируются. Признаки гипераммониемии (отказ от груди, рвота, заторможенность, судороги и кома) чаще всего появляются в первые дни после рождения. Иногда патология проявляется в более позднем возрасте (даже в 32 года); острый приступ гипераммониемии развивается на фоне полного здоровья и может закончиться комой и смертью. Описаны и промежуточные формы, характеризующиеся умственной отсталостью и хронической субклинической гипераммониемией с эпизодическими обострениями.

При *лабораторных исследованиях* выявляют высокий уровень аммиака на фоне нормального содержания аминокислот в плазме. Возможное повышение концентрации глутамина и аланина — следствие, а не причина гипераммониемии. Содержание свободной кислоты в моче обычно снижено, или она вообще отсутствует (см. рис. 133.13).

Лечение больных с недостаточностью карбамилфосфатсинтетазы не отличается от такового при гипераммониемии любого генеза (см. выше). При недостаточности *N*-ацетилглутаматсинтетазы по-

могает введение карбамилглутамата внутрь. Поэтому такие состояния необходимо дифференцировать путем определения активности ферментов в биоптатах печени. В Северной Америке недостаточность *N*-ацетилглутаматсинтетазы встречается редко.

Недостаточность карбамилфосфатсинтетазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Этот фермент присутствует в печени и стенке кишечника. Его ген расположен на длинном плече хромосомы 2 (q35). У больных из разных семей обнаружено несколько различных его мутаций.

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

Это состояние (см. рис. 133.12) наследуется как сцепленный с X-хромосомой частично доминантный признак и проявляется у гемизиготных мужчин более тяжелыми симптомами, чем у женщин. У гетерозиготных женщин может иметь место легкая форма недостаточности фермента, но у большинства из них (примерно у 75%) симптомы вообще отсутствуют. Недостаточность орнитинтранскарбамилазы относится к самому частому варианту нарушения цикла мочевины.

У мальчиков *симптомы* гипераммониемии (см. выше) появляются в первые дни жизни. Прогноз в таких случаях плохой. У гетерозигот (женщин и некоторых мужчин) заболевание, как правило, протекает в более легкой форме с эпизодическими обострениями, которые могут возникать в любом возрасте, начиная с раннего детства. Приступы гипераммониемии с рвотой и неврологическими нарушениями (атаксией, спутанностью сознания, возбуждением и агрессивным поведением) перемежаются периодами нормального самочувствия. Такие приступы обычно возникают после приема с пищей большого количества белка или вследствие усиления катаболических процессов (например, при инфекционных заболеваниях) и могут приводить к коме и смерти. Психическое развитие в легких случаях не страдает, но чаще все же отмечается некоторая умственная отсталость. У больных, переживших острый приступ, наблюдалась желчнокаменная болезнь, патогенез которой остается неясным.

При *лабораторных исследованиях* во время острого приступа находят в основном гипераммониемию без повышения уровня каких-либо ами-

нокислот в плазме. Резкое возрастание экскреции оротовой кислоты с мочой отличает это состояние от недостаточности карбамилфосфатсинтетазы (см. рис. 133.13). Соли оротовой кислоты могут образовывать песок или мочевые камни. Легкие формы заболевания следует отличать от отравлений и других эпизодически возникающих нарушений здоровья ребенка, в частности от лизинурической непереносимости белка (см. п. 133.13). Такие признаки бессимптомной лизинурической непереносимости белка, как возрастание экскреции лизина, орнитина и аргинина с мочой, а также повышение концентрации цитруллина в крови при недостаточности орнитинтранскарбамилазы отсутствуют.

Диагноз подтверждают путем определения активности фермента в биоптатах печени. *Пренатальную диагностику* основана на биопсии печени плода или анализе ДНК в пробах ворсин хориона. Носительство дефекта у гетерозиготных женщин в бессимптомных случаях выявляют с помощью белковой нагрузки, которая приводит к повышению уровня аммиака в плазме и возрастанию экскреции оротовой кислоты с мочой. Для выявления облигатного носительства данного дефекта у женщин применяют также пробу с нагрузкой аллопуринолом, которая приводит к значительному увеличению экскреции оротидина с мочой. При бессимптомном носительстве дефектного гена у женщин обычно отмечают легкие нарушения функций ЦНС.

Лечение проводят так же, как при недостаточности карбамилфосфатсинтетазы, за тем лишь исключением, что вместо аргинина применяют цитруллин. Пересадка печени приводила к полному выздоровлению.

Ген орнитинтранскарбамилазы расположен на коротком плече X-хромосомы. У разных больных обнаружено более 150 различных его мутаций. Тяжесть состояния в большинстве случаев определяется степенью недостаточности фермента и генотипом.

Недостаточность аргининсукцинатсинтетазы (цитруллинемия)

Этой патологии (см. рис. 133.12) свойственна значительная гетерогенность клинических и биохимических проявлений; существуют как тяжелые, так

и бессимптомные ее формы. *Симптоматика* у новорожденных не отличается от таковой при тяжелых формах недостаточности карбамилфосфатсинтетазы и орнитинтранскарбамилазы (см. выше). В более легких случаях заболевание проявляется постепенно: ребенок отстает в развитии, часто возникает рвота, волосы становятся сухими и ломкими. Иногда, как и при легких формах недостаточности орнитинтранскарбамилазы (см. выше), состояние периодически обостряется. У некоторых больных симптомы появляются лишь после 20-летнего возраста.

Лабораторные показатели сходны с таковыми при недостаточности орнитинтранскарбамилазы, за исключением значительного повышения уровня цитруллина в плазме (см. рис. 133.13). Содержание оротовой кислоты в моче при цитруллинемии умеренно возрастает, и ее соли могут выпадать в виде кристаллов. У больных с аргининантарной ацидурией помимо возрастания уровня аргининсукцината в плазме наблюдается также некоторое повышение содержания цитруллина. *Диагноз* подтверждает определение активности фермента в культуре фибробластов. *Пренатальная диагностика* основана на определении активности аргининсукцинатсинтетазы в культуре амниоцитов.

Лечение сходно с таковым при других нарушениях цикла мочевины (см. выше). При появлении симптомов у новорожденных прогноз очень плохой, но при легких формах этой патологии обычно помогает низкобелковая диета. Легкая или умеренная умственная отсталость сохраняется, как правило, даже при правильном лечении.

Цитруллинемия наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген аргининсукцинатсинтетазы расположен на длинном плече хромосомы 9 (q34). У больных из разных семей выявлено несколько различных его мутаций. Большинство больных — смешанные гетерозиготы по двум разным аллелям гена.

Недостаточность аргининсукцинатлиазы (аргининантарная ацидурия)

Недостаточность этого фермента наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой примерно 1:70 000 новорожденных (см. рис. 133.12). Ген аргининсукцинатлиазы локализован на длинном плече хромосомы 7.

Тяжесть *клинических и биохимических проявлений* различна. Неонатальная форма патологии характеризуется выраженной гипераммониемией и часто приводит к гибели ребенка уже в первые дни после рождения. При подострой, или поздней, форме у большинства детей отмечается отставание физического и психического развития и гепатомегалия. Особый признак (имеющий диагностическое значение) — сухость и ломкость волос. Под микроскопом они похожи на волосы больных с узловатой трихоклазией. При цитруллинемии строение волос также нарушено, но в меньшей степени. В некоторых случаях развивается желчнокаменная болезнь. Острые приступы гипераммониемии возникают обычно на фоне усиления катаболических процессов в организме.

При *лабораторных исследованиях* обнаруживают гипераммониемию, умеренное повышение активности печеночных ферментов, глутамина и аланина в плазме. Содержание цитруллина повышено в меньшей степени, чем при цитруллинемии, но уровень аргининянтарной кислоты в плазме резко увеличен (см. рис. 133.13). При анализе на аминокислотном анализаторе аргининянтарная кислота чаще всего выходит с пиками изолейцина и метионина, поэтому возможны ошибки в диагнозе. В моче и СМЖ также находят большое количество этой кислоты, причем ее содержание в СМЖ обычно выше, чем в плазме. Активность аргининсукцинатазы можно определять в эритроцитах, печени и культуре фибробластов. *Пренатальная диагностика* основана на определении активности фермента в культуре амниоцитов и уровня аргининянтарной кислоты в амниотической жидкости.

Лечение такое же, как при цитруллинемии. У больных обычно сохраняется гепатомегалия с некоторым повышением печеночных ферментов в крови и кровотоков, связанная с недостаточностью факторов свертывания крови.

Недостаточность аргиназы (гипераргининемия)

Этот дефект (см. рис. 133.12) наследуется как аутосомно-рецессивный признак. У человека есть две аргиназы, которые кодируются разными генами. Одна из них, цитозольная, экспрессируется в печени и эритроцитах, а вторая локализована в ми-

тохондриях почек. Ген цитозольного фермента, недостаточность которого и определяет гипераргининемию, картирован на длинном плече хромосомы 6 (q23). У разных больных выявлено несколько различных его мутаций.

Клинические проявления этого редкого состояния резко отличаются от симптомов других нарушений цикла мочевины. Заболевание развивается незаметно: на протяжении первых месяцев, а иногда и лет симптомы обычно отсутствуют. Прогрессирующая спастическая параплегия с перекрещивающимися в виде ножниц ногами, хореоатетодные движения и неспособность приобретения основных навыков у ранее здорового ребенка указывают на дегенеративные изменения в ЦНС. Двое детей в течение ряда лет наблюдались с диагнозом церебрального паралича, прежде чем у них была подтверждена недостаточность аргиназы. Умственная отсталость прогрессирует, нередко возникают судороги, но приступы тяжелой гипераммониемии обычно отсутствуют. Иногда отмечается гепатомегалия.

При *лабораторных исследованиях* обнаруживают значительное количество аргинина в плазме и СМЖ (см. рис. 133.13). В моче умеренно повышено содержание оротовой кислоты. Уровень аммиака в плазме нормален или слегка повышен. Экскреция аргинина, лизина, цистина и орнитина с мочой обычно возрастает, но может оставаться нормальной. Поэтому основное значение для диагноза имеет определение концентрации аминокислот в плазме. В моче существенно повышен уровень гуанидиновых соединений (α -кетогуанидинвалериановой и аргининовой кислот). *Диагноз* подтверждают путем определения активности аргиназы в эритроцитах. Возможность пренатальной диагностики неизвестна.

Лечение сводится к диете, лишенной аргинина. Кормление ребенка синтетическим белком, содержащим незаменимые аминокислоты, обычно приводит к резкому снижению концентрации аргинина в плазме и смягчению неврологических симптомов. Состав диеты и суточное потребление белка необходимо контролировать, периодически определяя уровень аминокислот в плазме. При наличии гипераммониемии используют бензоат натрия (250–375 мг/кг в сут). У одного ребенка в 9-летнем возрасте на фоне нормального уровня аргинина в плазме развился сахарный диабет типа 1.

Преходящая гипераммониемия у новорожденных

У новорожденных с очень низкой массой тела иногда отмечается легкая преходящая гипераммониемия (уровень аммиака в плазме 40–50 мкМ), сохраняющаяся в течение 6–8 нед. Клинические симптомы в таких случаях отсутствуют, а наблюдения до 18-месячного возраста не обнаруживают каких-либо неврологических нарушений.

Описана и тяжелая форма преходящей гипераммониемии у новорожденных (чаще всего у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом). Кома, развивающаяся в первые 2–3 дня жизни, без неотложного лечения может закончиться гибелью ребенка. При лабораторных исследованиях обнаруживают резкую гипераммониемию (уровень аммиака в плазме может достигать 4000 мкМ) с умеренным повышением уровня глутамина и аланина. Концентрация аминокислот цикла мочевины в плазме обычно нормальная, за исключением цитруллина, уровень которого иногда несколько возрастает. Причина данного состояния неизвестна. Активность ферментов цикла мочевины находится в норме. Необходимы немедленные энергичные меры по устранению гипераммониемии. Последствий, как правило, не бывает, и эпизоды гипераммониемии не повторяются несмотря на обычную белковую диету.

Орнитин

Орнитин — один из промежуточных продуктов цикла мочевины. Орнитин не входит в состав белков и образуется в цитозоле из аргинина. Далее он переносится в митохондрии, где под действием орнитинтранскарбамилазы превращается в цитруллин. Избыточные количества орнитина разрушаются двумя ферментами: митохондриальной орнитин-5-аминотрансферазой, превращающей орнитин в предшественник пролина, и цитозольной орнитиндекарбоксилазой, которая превращает орнитин в путресцин (см. рис. 133.12). Гиперорнитинемия характерна для двух генетических заболеваний: кольцевидной атрофии сетчатки и синдрома ГГГ.

Кльцевая атрофия сетчатки и собственной сосудистой оболочки глаза. Это редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание обусловлено недостаточностью орнитин-5-аминотрансферазы (см. рис. 133.12). Примерно $1/3$ описанных случаев вы-

явлена в Финляндии. Клинические проявления ограничиваются нарушениями состояния глаз и включают гемералопию, близорукость, выпадение периферического зрения и задние субкапсулярные катаракты. Глазные симптомы возникают у детей 5–10 лет и прогрессируют до полной слепоты в 40-летнем возрасте. Атрофические изменения сетчатки напоминают мозговые извилины. Интеллект обычно сохраняется. Уровень орнитина в плазме повышен в 10–20 раз (400–1400 мкМ). Содержание аммиака и других аминокислот в плазме не увеличено. Уровни глутамата, глутамина, лизина, креатина и креатинина несколько снижены. Некоторым больным помогают высокие дозы пиридоксина (500–1000 мг/сут). Лишенная аргинина диета снижает концентрацию орнитина в плазме и смягчает клинические проявления. Ген орнитин-5-аминотрансферазы расположен на длинном плече хромосомы 10 (q26), и у больных из разных семей обнаружено около 60 различных его мутаций.

Синдром ГГГ (гипераммониемия-гиперорнитинемия-гомоцитруллинемия). Это состояние также встречается редко и наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Синдром ГГГ обусловлен нарушением системы транспорта орнитина из цитозоля в митохондрии. Накопление орнитина в цитозоле вызывает гиперорнитинемию, а его дефицит в митохондриях блокирует цикл мочевины, способствуя развитию гипераммониемии (см. рис. 133.12) и образованию гомотитруллина (вероятно, вследствие взаимодействия карбамилфосфата с лизином). Клинические симптомы гипераммониемии могут появиться как вскоре после рождения, так и в зрелом возрасте. Острые приступы этого состояния проявляются отказом от пищи, рвотой и заторможенностью. У грудных детей может развиваться кома. При несвоевременном диагнозе наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения: слабость нижних конечностей, усиление глубоких сухожильных рефлексов, спастичность и клonus мышц, судороги и та или иная степень задержки психомоторного развития. Глазные симптомы в этих случаях отсутствуют.

При лабораторных исследованиях находят не только гипераммониемию, но и значительное повышение уровня орнитина и гомотитруллина в плазме. Диета с низким содержанием белка снижает содержание аммиака в плазме. Некоторым больным помогают добавки орнитина. Это состояние ассоциировано с мутациями гена (ORNT1).

расположенного на длинном плече хромосомы 13 (q14).

133.12. ГИСТИДИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Гистидин играет роль незаменимой аминокислоты только в грудном возрасте. В дальнейшем он каким-то образом синтезируется в организме. Распадаясь, гистидин превращается в урокановую, а затем в глутаминовую кислоту. Описано несколько нарушений этого процесса, но ни одно из них не имеет клинических последствий.

133.13. ЛИЗИН

Ирей Резвани (Iraj Rezvani)

Метаболизм лизина происходит главным образом путем его соединения с α -кетоглутаровой кислотой с образованием сахаропина. Затем сахаропин распадается на α -аминоадипиновый полуальдегид и глутаровую кислоту. Оба этих этапа катализируются синтазой α -аминоадипинового полуальдегида, обладающей как лизинкетоглутаратредуктазной, так и сахаропиндегидрогеназной активностью (рис. 133.14). Меньший путь катаболизма лизина включает его трансминирование с последующей конденсацией в циклическую пипеколовую кислоту. Это основной путь метаболизма D-лизина в организме и L-лизина в головном мозге (см. рис. 133.14).

Врожденные дефекты обмена лизина проявляются тремя состояниями: *гиперлизинемией*, *α -аминоадипиновой ацидезией* и *α -кетoadипиновой ацидезией*, которые обычно не сопровождаются клинической симптоматикой.

Глутаровая ацидурия типа I. Глутаровая кислота образуется в процессе распада лизина (см. рис. 133.14), гидроксизина и триптофана. В основе глутаровой ацидурии типа I лежит недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы. Это состояние следует отличать от глутаровой ацидурии типа II, имеющей другие клинические симптомы и биохимические отклонения и обусловленной нарушениями системы транспорта электронов (см. рис. 134.1).

Клинические проявления. При глутаровой ацидурии типа I дети до 2-летнего возраста развиваются нормально, хотя у них часто отмечается макроцефалия. Однако даже при легких инфекционных заболеваниях внезапно падает тонус мышц, ребенок перестает держать голову, возникают хореоатетоз, судороги, общая ригидность, опистотонус и дистония. После медленного выхода из первого приступа некоторые неврологические нарушения (дистония и экстрапирамидные симптомы) могут сохраняться. Случайные инфекции обычно приводят к повторению приступов. В других случаях симптомы постепенно нарастают в течение первых лет жизни; гипотония и хореоатетоз прогрессируют до ригидности и дистонии. Инфекции и иные катаболические состояния провоцируют острые приступы с рвотой, кетозом, судорогами и комой, которые могут закончиться смертью. У большинства больных умственные способности остаются относительно нормальными.

Лабораторные исследования. Во время приступов находят легкий или умеренный ацидоз и кетоз. В некоторых случаях отмечались гипогликемия, гипераммониемия и повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Концентрация глутаровой кислоты в моче, крови и СМЖ обычно повышена. В моче можно обнаружить и 3-гидроксиглутаровую кислоту, что отличает глутаровую ацидурию типа I от заболевания типа II, для которого характерно возрастание экскреции не 3-, а 2-гидроксиглутаровой кислоты. Содержание аминокислот в плазме обычно в норме. Между приступами биохимические отклонения могут отсутствовать. Описаны также случаи тяжелого состояния у детей на фоне нормальной экскреции глутаровой кислоты с мочой. Уровень этой кислоты может возрастать только в СМЖ. Поэтому у любого ребенка с прогрессирующей дистонией и дискинезией следует определять активность глутарил-КоА-дегидрогеназы в лейкоцитах или культуре фибробластов. При КТ и МРТ головы обнаруживают макроцефалию, расширение боковых желудочков мозга, атрофию коры больших полушарий, фиброз и атрофию полосатого тела (скорлупы и хвостатого ядра).

Пренатальную диагностику осуществляют путем определения концентрации глутаровой кислоты в амниотической жидкости или активности фермента в амниоцитах или биоптатах ворсин хориона. Глутаровая ацидурия типа I наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространен-

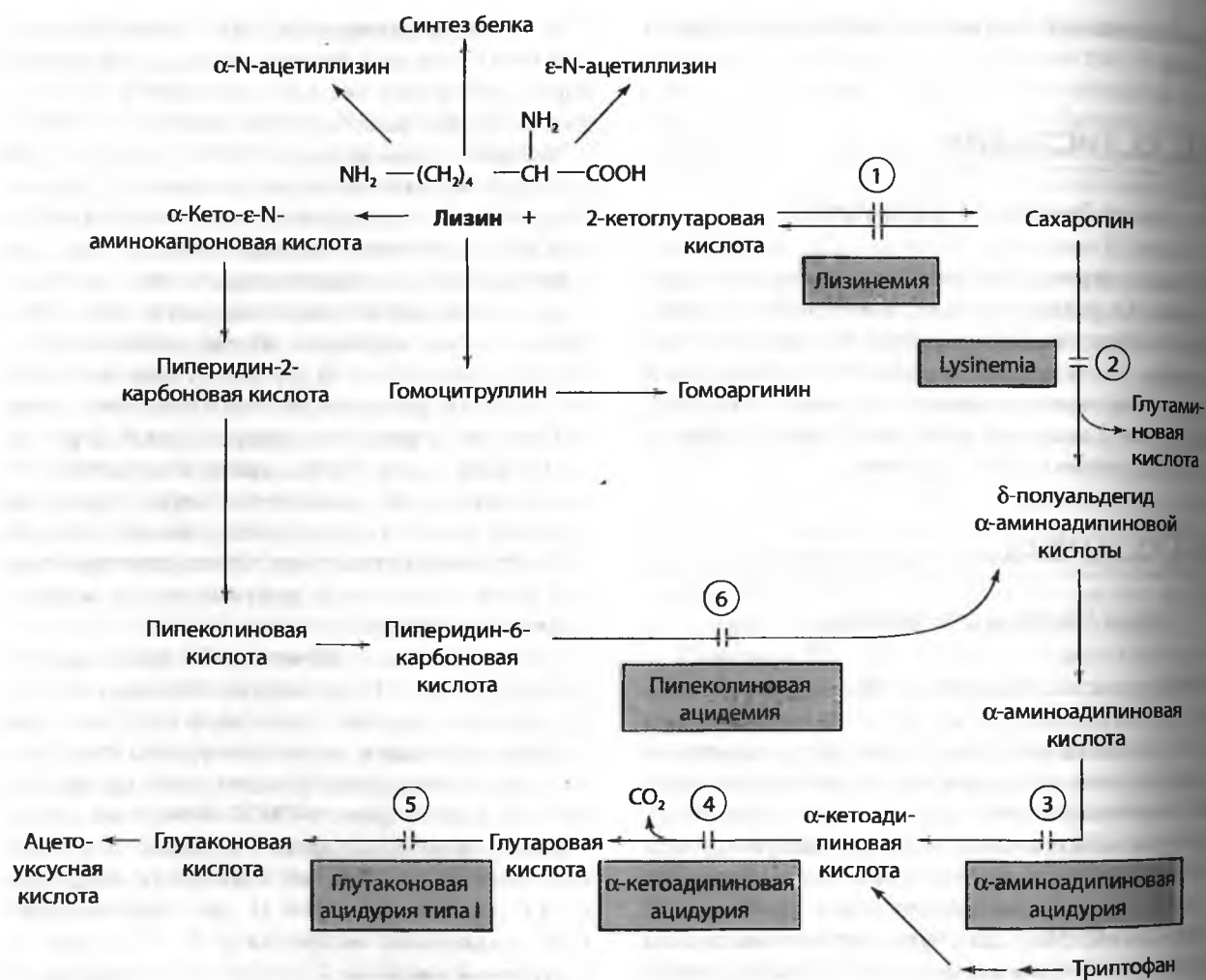


Рис. 133.14. Пути обмена лизина. Ферменты: 1 — лизинкутоглутаратредуктаза; 2 — сахаропиндегидрогеназа; 3 — α -аминоадипинаттрансфераза; 4 — α -кутоглутаратдегидрогеназа; 5 — глутарил-КоА-дегидрогеназа; 6 — оксидаза α -аминоадипинового полуальдегида

ность этого заболевания неизвестна, но оно чаще встречается в Швеции и среди аманитов в США.

Лечение. Низкобелковая диета (особенно лишенная лизина и триптофана) и большие дозы (200–300 мг/сут) рибофлавина (кофермента глутарил-КоА-дегидрогеназы) и карнитина (50–100 мг/кг в сутки) резко снижают уровень глутаровой кислоты в жидких средах организма, но клинический эффект такого лечения непостоянен. Улучшение клинического состояния в ряде случаев наблюдалось при добавлении к данной схеме лечения аналога ГАМК (баклофена) и вальпроевой кислоты.

Ген глутарил-КоА-дегидрогеназы расположен на коротком плече хромосомы 19 (p13.2).

Лизинурическая непереносимость белка (семейная непереносимость белка). В основе этого редкого аутосомно-рецессивного заболевания лежит нарушение транспорта положительно заряженных аминокислот (лизина, орнитина и аргинина) в почках и кишечнике. В отличие от цистинурии, экскреция цистина с мочой в таких случаях не возрастает. Примерно 50% всех больных обнаружена в Финляндии, где распространенность этой патологии составляет 1:60 000.

Клинические проявления включают отказ от еды, тошноту, отвращение к белку, рвоту и понос, обуславливают отставание в развитии, истощение и мышечную гипотонию. Симптомы появляются

ся обычно вскоре после прекращения грудного вскармливания, вероятно, потому, что грудное молоко содержит мало белка. Прием большого количества белка может вызвать приступ гипераммониемии. Характерны легкая или умеренная гепатоспленомегалия, остеопороз, редкие и ломкие волосы, тонкие руки и ноги с ожирением туловища и задержка роста. Психическое развитие обычно нормально, но у 20% больных отмечается некоторая умственная отсталость. Интерстициальная пневмония, проявляющаяся повышением температуры тела, истощением, кашлем и одышкой, может развиваться остро или протекать хронически. В некоторых случаях заболевание диагностируется только после появления легочных симптомов. При рентгенологическом исследовании фиброз легких обнаруживается почти у 65% больных даже в отсутствие легочных симптомов. В дальнейшем белковая дистрофия легких может проявляться острыми приступами. В терминальных стадиях заболевания в процесс вовлекаются и другие органы, в частности почки, поражение которых напоминает гломерулонефрит.

При лабораторных исследованиях после приема белка можно обнаружить гипераммониемию и повышенную концентрацию оротовой кислоты в моче. Уровень аммиака в крови и оротовой кислоты в моче натощак обычно нормальный. Содержание лизина, аргинина и орнитина в плазме несколько снижено, но в моче концентрация этих аминокислот, особенно лизина, значительно повышена. Причина гипераммониемии в таких случаях точно не выяснена. Активность всех ферментов цикла мочевины нормальна. Полагают, что гипераммониемия развивается из-за нарушения цикла мочевины, обусловленного дефицитом аргинина и орнитина. Однако при цистинурии, когда транспорт лизина, аргинина и орнитина в кишечнике и почках также нарушен, гипераммониемия отсутствует. Содержание аланина, глутамина, серина, глицина, пролина и цитруллина в плазме обычно увеличено. Эти изменения могут быть следствием гипераммониемии и для данного состояния неспецифичны.

Наблюдались также легкая анемия и повышение уровня ферритина, ЛДГ и тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови. Лизинурическую непереносимость белка следует отличать от гипераммониемии, связанной с нарушениями цикла мочевины (см. п. 133.11), особенно у гетерозиготных больных женского пола с недостаточностью

орнитинтранскарбамилазы. При недостаточности этого фермента экскреция с мочой лизина, орнитина и аргинина не возрастает, а уровень цитруллина в крови не повышен.

При лизинурической непереносимости белка нарушается транспорт через базолатеральную (антилюминальную) мембрану энтероцитов и эпителия почечных канальцев. Поэтому положительно заряженные кислоты, даже в виде дипептидов, не проникают в эти клетки. Лизин в составе дипептидов проходит через люминальную мембрану энтероцитов, но в их цитоплазме происходит расщепление дипептидов и свободный лизин, будучи не способен пройти через базолатеральную мембрану, диффундирует обратно в просвет кишечника.

Беременность у больных женщин осложняется анемией, тромбоцитопенией, токсемией и кровотечениями, но потомство рождается здоровым.

Низкобелковая диета (1,0–1,5 г/кг в сутки) с добавлением цитруллина (200 мг/кг в сутки) улучшает биохимические показатели и клиническое состояние больных. Приступы гипераммониемии требуют быстрого лечения (см. п. 133.11). Лизин к диете обычно не добавляют, поскольку он плохо всасывается и вызывает понос и боль в животе. При острых легочных осложнениях используют большие дозы преднизона и проводят бронхоальвеолярный лаваж.

133.14. АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА (БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА)

Рубен К. Маталон (Reuben K. Matalon)

N-ацетиласпарагиновая кислота образуется в головном мозге из аспарагиновой кислоты, которая присутствует там в такой же высокой концентрации, что и глутаминовая кислота. Функция *N*-ацетиласпарагиновой кислоты неизвестна, но при недостаточности аспартоацилазы (отщепляющей от нее *N*-ацетильную группу) развивается болезнь Канавана с резким увеличением экскреции этой кислоты с мочой.

Аутосомно-рецессивная болезнь Канавана характеризуется губчатой дегенерацией белого вещества головного мозга, приводящей к тяжелой форме лейкодистрофии. У евреев-ашкенази это заболевание встречается чаще, чем в других этнических группах.

Этиология и патогенез. Недостаточность аспартоацилазы приводит к накоплению *N*-ацетиласпарагиновой кислоты в головном мозге, особенно в его белом веществе, и значительному повышению экскреции этой кислоты с мочой. Большие ее количества присутствуют также в крови и СМЖ. В белом веществе мозга наблюдается резкая вакуолизация и набухание астроцитов. При электронной микроскопии обнаруживаются деформированные митохондрии. Прогрессирование атрофических процессов в мозге приводит к расширению мозговых желудочков.

Клинические проявления. Болезнь Канавана протекает с различной тяжестью. При рождении дети могут казаться полностью здоровыми, симптомы заболевания появляются лишь в 3–6-месячном возрасте, когда прогрессирует макроцефалия, развивается мышечная гипотония, ребенок долго не держит голову. Приобретение основных навыков задерживается. С возрастом отмечается усиление рефлексов и повышение тонуса мышц. Суставы становятся тугоподвижными, возникают судороги, и развивается атрофия зрительных нервов. Дети плохо едят, не прибавляют в массе тела, у них возникает пищеводный рефлюкс. Нарушается глотание, и на 2–3-м году жизни может потребоваться кормление через носовой зонд или гастростому. Большинство больных погибают до 10-летнего возраста, но тщательный уход может продлить их жизнь до 20 лет.

Диагностика. При КТ и МРТ головы обнаруживается диффузная дегенерация белого вещества мозга, главным образом, в больших полушариях. Мозжечок и ствол мозга страдают в меньшей степени (рис. 133.15). Иногда требуются повторные исследования. Магнитно-резонансная спектроскопия, проводимая во время МРТ, выявляет характерный для болезни Канавана пик *N*-ацетиласпарагиновой кислоты. Это заболевание следует отличать от *болезни Александра* — другой формы лейкодистрофии с макроцефалией. Болезнь Александра обычно прогрессирует медленно, и гипотония выражена слабее, чем при болезни Канавана. В головном мозге находят губчатую дегенерацию миелиновых волокон, набухание астроцитов и удлинение митохондрий. Окончательный диагноз болезни Канавана устанавливают при обнаружении повышенного количества *N*-аспарагиновой кислоты в моче или крови на фоне недостаточности аспартоацилазы в культуре

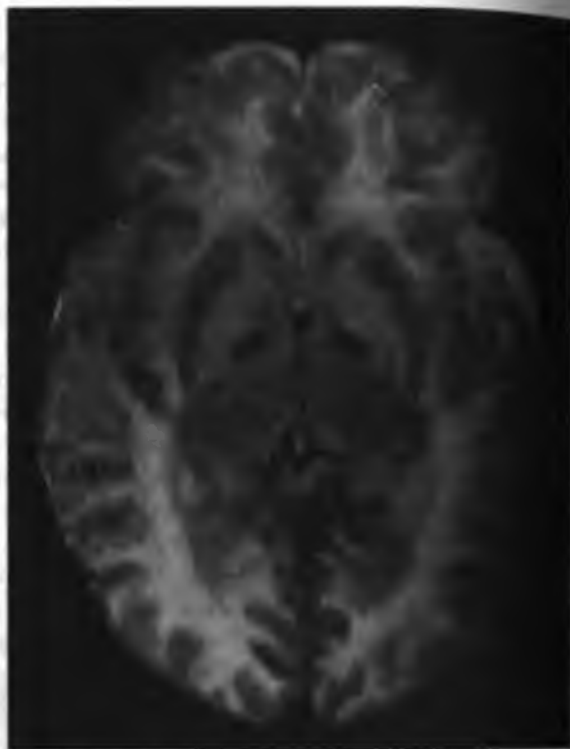


Рис. 133.15. Т-взвешенная МРТ (аксиальная проекция) 2-летнего ребенка с болезнью Канавана. Видно обширное утолщение белого вещества головного мозга

кожных фибробластов. Диагностической ценностью обладают результаты именно биохимических исследований. В норме *N*-аспарагиновая кислота присутствует в моче лишь в следовых количествах (24 ± 16 мкмоль/моль креатинина), тогда как при болезни Канавана ее уровень колеблется в пределах 1440 ± 873 мкмоль/моль креатинина. Большие количества этой кислоты обнаруживаются также в крови, СМЖ и ткани мозга. Активность аспартоацилазы в фибробластах облигатных носителей дефекта примерно в 2 раза ниже, чем в норме.

Ген аспартоацилазы клонирован, и найдены его мутации, обуславливающие болезнь Канавана. Среди евреев-ашкенази особенно распространены две из них. Одна (E285A) приводит к замене глутаминовой кислоты в структуре фермента на аланин и встречается наиболее часто (83% из 100 мутантных аллелей, исследованных у таких больных). При второй мутации вместо кодона тирозина появляется терминатор трансляции нонсенс-кодон (Y231X). На долю этой мутации приходится 13% из 100 исследованных мутантных аллелей. В дру-

гих популяциях мутации более разнообразны, а мутации, характерные для евреев-ашкенази, встречаются редко. Мутация, приводящая к замене аланина на глутаминовую кислоту (A305E), обнаружена в 40% из 62 исследованных мутантных аллелей у больших нееврейской национальности. Результаты молекулярных исследований крайне важны для генетического консультирования пораженных семей и пренатальной диагностики заболевания, которую осуществляют также, определяя уровень N-этиласпарагиновой кислоты в амниотической жидкости. У евреев-ашкенази частота носительства патологического гена достигает 1:36, т. е. близка к частоте носительства болезни Тея-Сакса. Евреям-ашкенази может быть показано исследование на носительство болезни Канавана.

Лечение и профилактика. Патогенетическая терапия невозможна. Симптоматическое лечение требует индивидуального подхода. Следует проводить генетическое консультирование, исследование на носительство и пренатальную диагностику. В двух случаях болезни Канавана в желудочки мозга вводили липосомы, содержащие человеческий ген аспартоацилазы. Результаты этой генной терапии нельзя назвать обнадеживающими.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

Leonard J. V., Dezateux C. Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. *BMJ* 2002; 324: 4.

Mckusick V. A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

Scriver C. R., Beaudet A. L., Valle D. et al. (eds.) *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001.

Фенилаланин

American Academy of Pediatrics: Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2001; 107: 427.

Dudsek A., Roschinger W., Muntau A. C. et al. Molecular analysis and long term follow up of patients with different forms of 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 267.

Hwu W. L., Wan P. J., Hsiao K. J. et al. Dopa-responsive dystonia induced by a recessive GTP cyclohydrolase I mutation. *Hum Genet* 1999; 105: 226.

Nyland K., Nyggard T. G., Trugman J. M. et al. Oral phenylalanine loading profiles in symptomatic and asymptomatic gene carriers with dopa-responsive dystonia due to dominantly inherited GTP cyclohydrolase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 213.

Koch R., Moats R., Guttler F. et al. Blood-brain phenylalanine relationship in persons with phenylketonuria. *Pediatrics* 2000; 106: 1093.

Leuzzi V., Bianchi M. C., Tosetti M. et al. Clinical significance of brain phenylalanine concentration assessed by in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 563.

Levy H. L., Guldborg P., Guttler F. et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: Report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res* 2001; 49: 636.

Muntau A. C., Roschinger W., Habich M. et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2122.

Phenylketonuria: Screening and management. Report of the NIH consensus development conference. — Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001.

Schweitzer-Krantz S., Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159: S70.

Surtees R., Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159: S109.

Waisbren S. E., Hanley W., Levy H. L. et al. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: The maternal PKU collaborative study. *JAMA* 2000; 283: 756.

Тирозин

Dionisi-Vivi C., Hoffmann G. F., Leuzzi V. et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course: Clinical and biochemical investigations and optimization of therapy. *J Pediatr* 2000; 136: 560.

Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 4: 5 63.

Macsai M. S., Schwartz T. L., Hinkle D. et al. Tyrosinemia type II: Nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 522.

Mohan N., Mekiernan P., Preece M. A. et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinemia type I. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S49.

Phornphutkul C., Introne W. J., Perry M. B. et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2111.

Pitkanen S. T., Salo M. K., Heikinheimo M. Hereditary tyrosinemia type I: From basic to progress in treatment. *Ann Med* 2000; 32: 530.

Russell-Eggitt I. Albinism. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 533.

Метионин

Kraus J. P., Janasik M., Kozich V. et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999; 13: 362.

Schnyder G., Roffi M., Pin R. et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593.

Sibani S., Christensen B., O'Ferrall E. et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2000; 15: 280.

- Topaloglu A. K., Sansaricq C., Snyderman S. E.* Influence of metabolic control on growth in homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Pediatr Res* 2001; 49: 796.
- Yap S., Rushe H., Howard P. M.* et al. The intellectual abilities of early treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 437.
- Валин, лейцин, изолейцин и связанные с ними органические кислоты**
- Acquaviva C., Benoist J. F., Callebaut I.* et al. N219Y, a new frequent mutation among mut⁰ forms of methylmalonic acidemia in Caucasian patients. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 577.
- Bodamer O. A. F., Rosenblatt D. S., Appel S. H.* et al. Adult-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *Neurology* 2001; 56: 1113.
- Bodner-Leidecker A., Wendel U., Saudubray J. M.* et al. Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 805.
- Chakrapani A., Sivakumar P., McKiernan P. J.* et al. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 2002; 140: 261.
- Chloupkova M., Maclean K. N., Alkhateeb A.* et al. Propionic acidemia: Analysis of mutant propionyl-CoA carboxylase enzymes expressed in *Escherichia coli*. *Hum Mutat* 2002; 19: 629.
- Cuisset L., Drenth J. P. H., Simon A.* et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260.
- Danner D. J., Nellis M. M.* Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet* 2001; 6S: 212.
- Dobson C. M., Wai T., LeClerc D.* et al. Identification of the gene responsible for the cblB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Hum Molec Genet* (in press).
- Dobson C. M., Wai T., LeClerc D.* et al. Identification for the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Nat Acad Science* (in press).
- Drenth J. P. H., Van der Meer J. W. M.* Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748.
- Hymes J., Stanley C. M., Wolf B.* Mutation in BTD causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 2001; 18: 375.
- Lubrano R., Scopp P., Barsotti P.* et al. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 848.
- Morton D. H., Strauss K. A., Robinson D. L.* et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 999.
- Nyhan W. L., Rice-Kelts M., Klein J.* et al. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 593.
- Snyderman L. C., Lambert M., Giguere R.* et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999; 134: 67 5.
- Treacy E., Arbour L., Chessex P.* et al. Glutathione deficiency as a complication of methylmalonic acidemia: Response to high doses of ascorbate. *J Pediatr* 1996; 129: 445.
- Ugarte M., Perez-Cerda C., Rodriguez-Pombo P.* et al. Overview of mutations in PCCA and PCCB genes causing propionic acidemia. *Hum Genet* 1999; 14: 275.
- Varvogli L., Repetto G. M., Waisbren S. E.* et al. High cognitive outcome in an adolescent with mut-methylmalonic acidemia. *Am J Med Genet* 2000; 96: 192.
- Watkins D., Rosenblatt D. S.* Cobalamin and inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Endocrinologist* 2001; 11: 98.
- Wilson A., Leclerc D., Rosenblatt D. S.* et al. Molecular basis for methionine synthase reductase deficiency in patients belonging to the cblE complementation group of disorders in folate/cobalamin. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2009.
- Wilson A., Leclerc D., Saberi F.* et al. Functionally null mutations in patients with the cb/G-variant form of methionine synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998 63: 409.
- Wolf B., Pomponio R. J., Norrgard K. J.* Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 362.
- Yang X., Aoki Y., Li X.* et al. Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutation spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency. *Hum Genet* 2001; 109: 526.
- Yorifuji T., Muroi J., Uematsu A.* et al. Living related liver transplantation for neonatal-propionic acidemia. *J Pediatr* 2000; 137: 572.
- Глицин**
- Applegarth D. A., Toone J. R.* Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): Laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001; 74: 139.
- Cochat P., Nogeeria P. C. K., Mahmoud M. A.* et al. Primary hyperoxaluria in infants: Medicoethical and economic issues. *J Pediatr* 1999; 135: 746.
- Глутаминовая кислота**
- Beutler E., Gelbart T., Kondo T.* et al. The molecular basis of a case of γ -glutamylcysteine synthetase deficiency. *Blood* 1999; 94: 2890.
- Corrons J. L., Alvarez R., Pujades A.* et al. Hereditary nonspherocytic haemolytic anemia due to red blood cell glutathione synthetase deficiency in four unrelated patients from Spain: Clinical and molecular studies. *Br J Haematol* 2001; 112: 475.
- Medina-Kauwe L. K., Tobin A. J., DeMeirleir L.* et al. 4-Aminobutyrate aminotransferase (GABA transaminase) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 414.
- Ristoff E., Mayatepek E., Larsson A.* Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr* 2001; 139: 79.

Цикл мочевины

- Anadiotis G., Ierardi-Curto L., Kaplan P. B.* et al. Ornithine transcarbamylase deficiency and pancreatitis. *J Pediatr* 2001; 138: 123.
- Aoshima T., Kajitra M., Sekido Y.* et al. Novel mutations (H337 R and 238–362 del) in the CPS I gene cause carbamyl phosphate synthetase I deficiency. *Hum Hered* 2001; 52: 99.
- Arvio P., Arvio M.* Progressive nature of aspartylglucosaminuria. *Acta Paediatr* 2002; 91: 255.
- Brusilow S. W.* Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine* 2002; 81: 240.
- Camacho J. A., Obie C., Biery B.* et al. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia syndrome is caused by mutation in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet* 1999; 22: 151.
- Genet S., Cranson T., Middleton-Price H. R.* et al. Mutation detection in 65 families with a possible diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency including 14 novel mutations. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 669.
- Haberle J., Pauli S., Linnebank M.* et al. Structure of human argininosuccinate synthetase gene and an improved system for molecular diagnostics in patients with classical and mild citrullinemia. *Hum Genet* 2002; 110: 327.
- Kaiser-Kupfer M. I., Caruso R. C., Valle D.* Gyrate atrophy of the choroid and retina: Further experience with long-term reduction of ornithine levels in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 146.
- Nicolaidis P., Liebsch D., Dale N.* et al. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002; 86: 54.
- Scaglia F., O'Brien W. E., Henry J.* et al. An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2002; 109: 150.
- Schultz R. E. H., Salo M. K.* Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child* 2000; 82: 390.
- Steiner R. D., Cederbaum S. D.* Laboratory elevation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S21.
- Summar M.* Current strategies for the management of neonatal urea disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S30.
- Summar M., Tuchman M.* Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: 56.
- Tuchman M., Jaleel N., Morizono H.* et al. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase gene. *Hum Mutat* 2002; 19: 93.
- Weinzimer S. A., Stanley C. A., Berry G. T.* A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661.
- Zammarchi E., Ciani F., Pasquini E.* et al. Neonatal onset of hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinemia syndrome with favorable outcome. *J Pediatr* 1997; 131: 440.

Лизин

- Bjugstad K. B., Goodman S. I., Freed C. R.* Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 2000; 137: 681.
- Borsani G., Bassi M. T., Spermadeo M. P.* et al. SLC7A7, encoding a putative permease-related protein, is mutated in patients with lysinuria protein intolerance. *Nat Genet* 1999; 21: 297.
- Kolker S., Ramaekers V. T., Zschocke J.* et al. Acute encephalopathy despite early therapy in a patient with homozygosity for E365K in the glutamyl coenzyme A dehydrogenase gene. *J Pediatr* 2001; 138: 277.
- Zschocke J., Quak E., Gulberg P.* et al. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000; 37: 177.

Аспарагиновая кислота

- Kaul R., Gao G. P., Aloya M.* et al. Canavan disease: Mutations among Jewish and non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 34.
- Leone P., Janson C. G., Bilianuk L.* et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol* 2000; 48: 27.
- Matalon R., Michals K.* Molecular basis of Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 69.
- Matalon R., Michals-Matalon K.* Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: Biochemical and molecular findings. *Front Biosci* 2000; 5: 307.
- Топсу М., Erdem G., Saatsi I.* et al. Clinical and magnetic resonance imaging features of L-2-hydroxyglutaric aciduria: Report of three cases in comparison with Canavan disease. *J Child Neurol* 1996; 11: 373.

Глава 134**Нарушения липидного обмена****134.1. НАРУШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ**

*Чарльз П. Вендитти (Charles P. Venditti),
Чарльз А. Стенли (Charles A. Stanley)*

Митохондриальное окисление жирных кислот — важнейший путь обеспечения организма энергией. Этот процесс приобретает особое значение в периоды длительного голодания, когда именно жиры,

а не углеводы, становятся главным источником энергии для организма. Жирные кислоты служат также главным энергетическим ресурсом работающих скелетных мышц и предпочтительным субстратом окисления в миокарде. В этих тканях жирные кислоты полностью окисляются до CO_2 и воды. В печени же конечными продуктами окисления жирных кислот являются кетоновые тела — β -гидроксibuтират и ацетоацетат, которые играют важную роль в энергетическом обмене других тканей, особенно мозга.

Генетические дефекты, затрагивающие почти все стадии окисления жирных кислот, наследуются рецессивным путем и проявляются сходными *клиническими симптомами*, включая острые коматозные состояния и приступы гипогликемии на фоне длительного голодания. Часто наблюдается также хроническая кардиомиопатия и мышечная слабость и реже — острый рабдомиолиз. Иногда симптомы появляются только при длительном голодании, и их можно принять за проявления синдромов Рейе или внезапной детской смерти. Диагностировать дефекты окисления жирных кислот достаточно трудно, поскольку единственный их специфический признак — несоответственно низкая концентрация кетоновых тел в моче у ребенка с гипогликемией. Не менее трудно обнаружить генетические нарушения утилизации кетоновых тел, так как кетоз является обычным следствием гипогликемии натошак. В ряде случаев симптомы связаны, по-видимому, не столько с дефицитом энергии, сколько с токсическими эффектами метаболитов жирных кислот. Это имеет место при недостаточности у плода гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, карнитинпальмитоилтрансферазы-I и ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот (см. ниже), когда у беременных гетерозиготных женщин развивается тяжелейшее состояние, имитирующее острую жировую дистрофию печени или преэклампсию с HELLP-синдромом. Токсическое действие метаболитов жирных кислот во внутриутробном периоде может лежать и в основе врожденных пороков развития головного мозга и почек, которые наблюдаются при тяжелой недостаточности дегидрогеназы электрон-транспортного флавопротеида и карнитинпальмитоилтрансферазы II. Масс-спектрометрия, используемая в программах массового обследования новорожденных, легко выявляет присутствие аномальных ацилкарнитинов

(что характерно для многих из таких нарушений) и позволяет диагностировать патологию еще до появления клинических симптомов. Судя по результатам массовых обследований, нарушения окисления жирных кислот — наиболее распространенные врожденные дефекты обмена веществ.

На рис. 134.1 и 134.2 показаны стадии митохондриального окисления типичной длинноцепочечной жирной кислоты. Соединяясь с карнитином, жирные кислоты проникают через внутреннюю митохондриальную мембрану. В митохондриальном матриксе происходит четырехэтапный цикл β -окисления, по ходу которого жирная кислота превращается в ацетил-КоА. На каждом этапе β -окисления участвует от двух до четырех изоферментов, специфически катализирующих превращения жирных кислот с разной длиной цепи. Электроны, образующиеся на первом этапе β -окисления, через флавопротеид поступают в *систему транспорта электронов*, по ходу которой образуется АТФ. Основное количество ацетил-КоА в печени вступает на *путь синтеза кетоновых тел*, ведущий к образованию β -гидроксibuтирата и ацетоацетата.

Нарушения цикла β -окисления

Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот

Недостаточность этого фермента — самая частая причина нарушения окисления жирных кислот. Для данной патологии характерен выраженный *эффект основателя*: большинство больных — потомки выходцев из северо-западной Европы, а 85–95% из них являются гомозиготами по частой миссенс-мутации — замене аденозина на гуанозин в положении кДНК 985 (A985G).

Клинические проявления. Обычно в первые 2–3 года жизни при голодании более 12–16 ч возникают острые приступы рвоты и сонливости, быстро переходящие в кому, или судороги и сердечно-легочная недостаточность. Печень несколько увеличена, в ней откладывается жир. В первые месяцы жизни приступы наблюдаются редко. Позднее вероятность их возникновения возрастает, так как ребенка перестают кормить по ночам, и чаще возникают обычные детские болезни, при которых он отказывается от еды. Приступы наблюдались

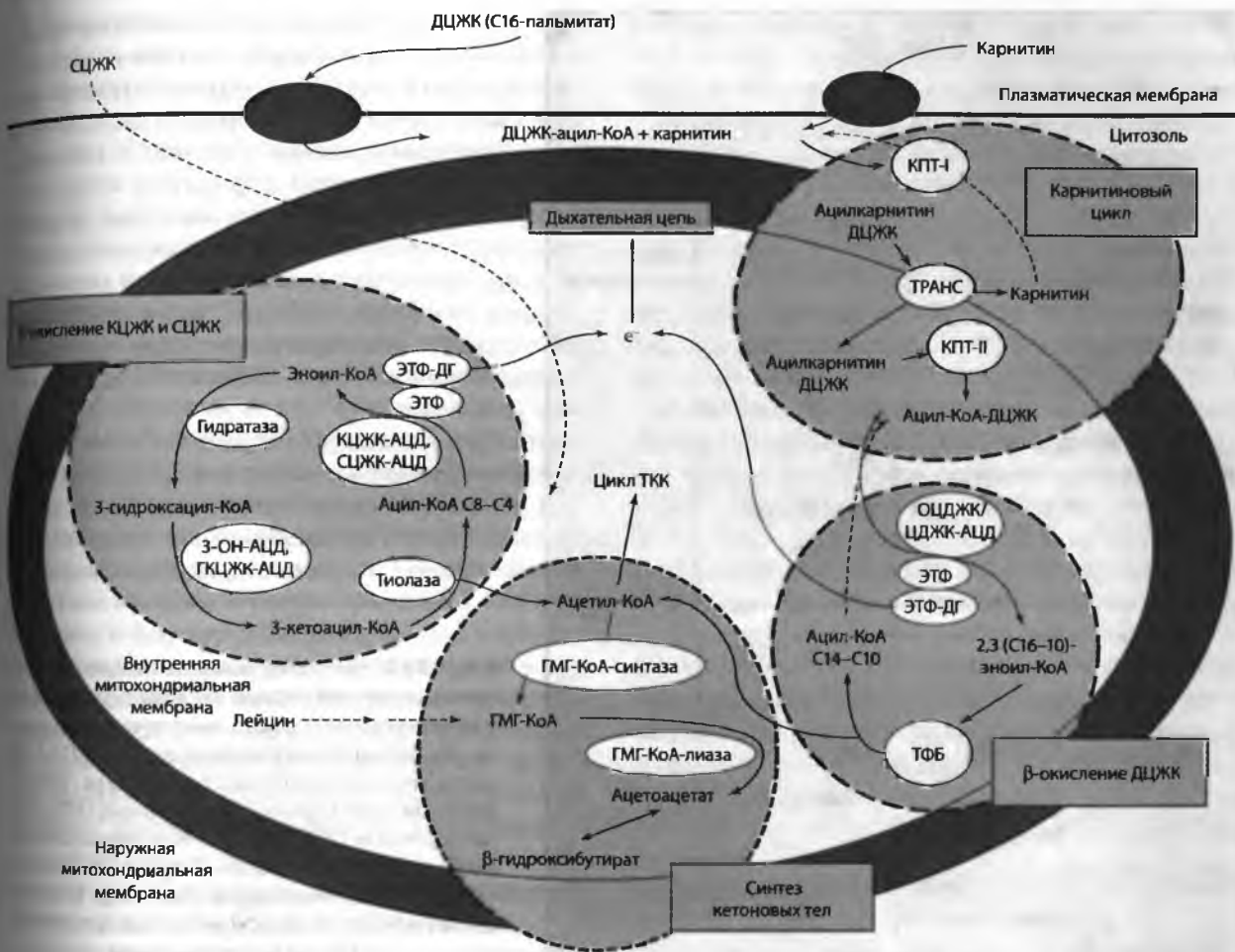


Рис. 134.1. Митохондриальное окисление жирных кислот. Карнитин поступает в клетки с помощью специального транспортера органических катионов (ОКТН2). Пальмитат (типичная жирная кислота с длиной цепи в 16 углеродных атомов) транспортируется через клеточную мембрану и активируется, превращаясь в ацил-КоА длинноцепочечных жирных кислот (ацил-КоА-ДЦЖК). Последний поступает в карнитиновый цикл, где переэтерифицируется карнитинпальмитоил-трансферазой-1 (КПТ-I), проникает через внутреннюю мембрану митохондрий с помощью карнитин/ацилкарнитин-транслоказы (ТРАНС) и под действием карнитинпальмитоилтрансферазы-II (КПТ-II) вновь превращается в ацил-КоА-ДЦЖК, который подвергается β-окислению. Под действием ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (ОДЦЖК/ДЦЖК-АЦД) образуется (С16-10) 2,3-эноил-КоА. Под действием трехфункционального белка (ТФБ), обладающего активностями эноил-КоА-гидратазы (гидратаза), 3-ОН-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (3-ОН-АЦД) и β-кетотиолазы (тиолаза), образуется ацетил-КоА и далее ФАДФ и НАДФ. Средне- и короткоцепочечные жирные кислоты (С8-4) проникают в митохондриальный матрикс независимо от карнитинового цикла. В их окислении участвуют ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных (СЦЖК-АЦД) и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК-АЦД), а также ацил-КоА-дегидрогеназа гидрокси-короткоцепочечных жирных кислот (ГКЦЖК-АЦД). Ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот (ТКК). Через электрон-транспортный флавопротеид (ЭТФ) и дегидрогеназу ЭТФ (ЭТФ-ДГ) электроны с ФАД поступают в дыхательную цепь. НАДФ поступает в дыхательную цепь через комплекс I. Под действием β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-синтазы (ГМГ-КоА-синтаза) ацетил-КоА может превращаться в гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА), а затем под действием ГМГ-КоА-лиазы — в кетонное тело ацетоацетат

и у новорожденных, которых по недосмотру поздно прикладывали к груди. Иногда недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот впервые обнаруживается лишь в под-

ростковом или зрелом возрасте. Таким образом, у больных даже в отсутствие симптомов существует опасность декомпенсации обмена веществ при длительном голодании.

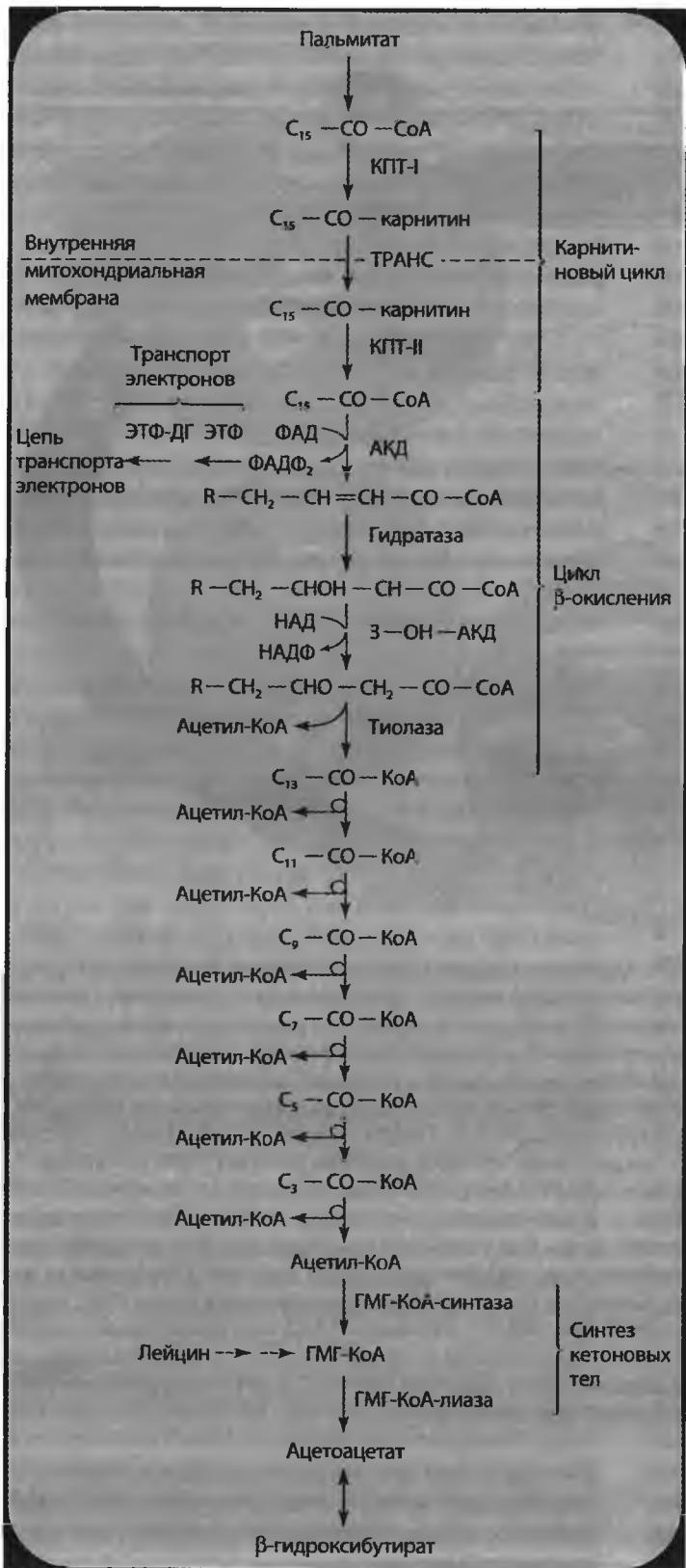


Рис. 134.2. Митохондриальное окисление пальмитата (типичной жирной кислоты с длиной цепи в 16 углеродных атомов). Участвующие ферменты: карнитинпальмитоилтрансферазы (КПТ) I и II, карнитин/ацилкарнитинтранслоказа (ТРАНС), электрон-транспортный флавопротеид (ЭТФ), ЭТФ-дегидрогеназа (ЭТФ-ДГ), ацил-КоА-дегидрогеназа (АКД), эноил-КоА-гидратаза (гидратаза), 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназа (3-OH-AKD), β -кетотиолаза (тиолаза), β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА)-синтаза и лиаза

Лабораторные исследования. Во время острого приступа обычно обнаруживают гипогликемию и несоответствующую ей низкую концентрацию кетоновых тел в плазме и моче (гипокетозная гипогликемия). В силу этого ацидемия выражена слабо или вообще отсутствует. Показатели печеночной функции изменены: повышена активность трансаминаз, содержание уратов, мочевины, аммиака, увеличены протромбиновое и частичное тромбопластиновое время. При биопсии печени находят микро- или макровезикулярные отложения триглицеридов. С помощью газовой хроматографии-масс-спектрографии в моче при голодании или обострениях болезни обнаруживают кетоновые тела в низкой концентрации и повышенное содержание среднецепочечных дикарбоновых кислот, образующихся при микросомном или пероксисомном ω -окислении жирных кислот. Уровень общего карнитина в плазме и тканях составляет 25–30% от нормы, а фракция эфиров карнитина увеличивается. Такой тип *вторичного дефицита карнитина* характерен почти для всех дефектов окисления жирных кислот и обусловлен конкуренцией между повышенным уровнем ацилкарнитина и транспортом свободного карнитина на плазматической мембране. Важное исключение из этого правила составляют случаи недостаточности транспортера карнитина, карнитинпальмитонилтрансферазы-I и β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтазы.

Диагностическое значение имеет присутствие необычных метаболитов в плазме (октаноилкарнитина) и моче (конъюгатов глицина с гексаноатом и фенилпропионатом). Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот можно обнаружить в культуре фибробластов. Скрининг новорожденных с использованием масс-спектрометрии позволяет выявлять заболевание еще до появления симптомов: в каплях крови на фильтровальной бумаге определяется октаноилкарнитин. В ряде случаев была выявлена частая мутация A985G, подтверждающая диагноз. Более редкая мутация (G583A) приводит к тяжелой недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот и гипогликемии, обуславливая внезапную смерть новорожденного. У новорожденных с повышенным уровнем октаноилкарнитина была выявлена еще одна частая мутация — T199C. Однако у больных с клиническими проявлениями недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот

этот аллель отсутствовал. Не исключено, что такая мутация обуславливает легкую недостаточность фермента, которая клинически не проявляется.

Лечение. В остром состоянии для подавления липолиза следует как можно скорее ввести внутривенно 10% раствор глюкозы. В дальнейшем необходимо исключить длительные периоды голодания. Обычно это требует лишь соблюдения такого режима питания, при котором на сон приходится не больше 10–12 ч. Необходимость ограничения жиров в диете или добавления карнитина признается не всеми.

Прогноз. До 25% больных погибают во время первого приступа. В некоторых случаях остается постоянное нарушение мозговых функций. Для выживших больных прогноз хороший, поскольку при недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот ни мышечная слабость, ни кардиомиопатия не развиваются. С возрастом переносимость голода увеличивается и риск острых приступов уменьшается. Почти 50% больных вообще не испытывают острых приступов заболевания. Поэтому важно обследовать братьев и сестер больного, чтобы выявить бессимптомных носителей болезни.

Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной и очень длинной цепью

Этот дефект называли недостаточностью ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, пока не была обнаружена специфическая ацил-КоА-дегидрогеназа еще более длинных цепей жирных кислот. У всех больных с недостаточностью первого фермента обнаруживается недостаточность и второго. Изолированная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот не найдена ни в одном случае. Болезнь протекает обычно тяжелее, чем при недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот; симптомы появляются в более раннем возрасте и включают хроническую слабость мышц или приступы острой боли в мышцах и рабдомиолиза. Во время связанных с голоданием приступов развивается кардиомиопатия. Гипертрофия или дилатация левого желудочка проявляется на ЭКГ признаками нарушения его сократимости. Описаны случаи внезапной необъяснимой смерти. Однако у больных, переживших первый приступ, состояние постепенно улучшается, сердечная де-

тельность нормализуется. В остальном признаки и симптомы (включая вторичный дефицит карнитина) сходны с таковыми при недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот. Обнаруживается гипокетозная дикарбоновая ацидурия с повышением уровня C_{12-14} дикарбоновых кислот в моче. Предположительный диагноз устанавливают на основании повышенной концентрации $C_{14:1}$ жирной кислоты или ацилкарнитина в плазме, но для подтверждения диагноза требуется определение активности ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот не только с длинной, но и с очень длинной цепью в культуре фибробластов. Ген последнего фермента клонирован и охарактеризованы его мутации, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу. *Лечение* сводится к частому приему пищи (голодание не должно продолжаться более 10–12 ч). В некоторых случаях приходится прибегать к введению пищи через назогастральный зонд или гастростому.

Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот

Описано лишь небольшое число биохимически подтвержденных случаев этого дефекта. Гипокетозная гипогликемия отсутствует. Чаще всего на первый план выступает поражение скелетной мускулатуры, но клиническая картина непостоянна. У некоторых больных наблюдается тяжелый метаболический ацидоз, и у большинства — неврологические нарушения. В легких бессимптомных случаях отмечается лишь некоторое повышение уровня этилмалоновой кислоты в моче. Отдельные проявления можно отнести на счет токсического действия метаболитов короткоцепочечных жирных кислот. У одного из больных кетогенез был нормальным, что указывает на отсутствие дефектов окисления жирных кислот с большей длиной цепи. В моче обычно находят повышение уровня метаболитов короткоцепочечных жирных кислот, особенно этилмалоновой кислоты. Развивается вторичный дефицит карнитина, и в крови возрастает содержание бутирилкарнитина.

По уровню отдельных метаболитов в крови и моче *диагностировать* это состояние довольно трудно, так как в ряде случаев экскреция характерных метаболитов непостоянна. Помочь может определение активности ферментов в культуре клеток и анализ ДНК. У больных выявлены мутации

гена дегидрогеназы ацил-КоА короткоцепочечных жирных кислот, и две из наиболее часто встречающихся мутаций ассоциированы с этилмалоновой ацидурией. *Лечение* сводится к частому приему пищи и ограничению жиров в диете.

Недостаточность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот

Недостаточность этого фермента занимает 2-е по частоте место среди дефектов окисления жирных кислот. 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназа длинноцепочечных жирных кислот является составной частью трехфункционального белка, который выполняет также функции эноил-КоА-гидратазы и β -кетотиолазы на других этапах β -окисления. Этот гетерооктамерный белок состоит из двух цепей — α и β , которые кодируются разными генами. У одних больных нарушена только дегидрогеназная активность белка, у других — отсутствуют все три его функции. *Клинические проявления* включают острые приступы гипокетозной гипогликемии, сходные с таковыми при недостаточности дегидрогеназы ацил-КоА среднецепочечных жирных кислот, но с более тяжелым течением. Часто отмечают кардиомиопатию, мышечная слабость и нарушение функций печени. Токсическое влияние метаболитов жирных кислот проявляется ретинопатией, прогрессирующей печеночной недостаточностью, периферической невропатией и рабдомиолизом. У гетерозиготных женщин, вынашивающих плод с недостаточностью этого фермента, наблюдалось тяжелое осложнение — острая жировая дистрофия печени (и, вероятно, HELLP-синдром). В моче больных возрастает содержание 3-гидроксидикарбоновых кислот. Обычно развивается вторичный дефицит карнитина; концентрация карнитиновых эфиров 3-гидроксикарбоновых кислот и 3-гидроксижирных кислот с длинной цепью в плазме повышена. Более чем у 80% больных с недостаточностью этого фермента выявляется мутация одного из генов трехфункционального белка, приводящая к замене E474Q в α -цепи. Эта мутация у плодов коррелирует с **острой жировой дистрофией печени при беременности**.

Лечение сходно с таковым при недостаточности дегидрогеназы ацил-КоА жирных кислот с разной длиной цепи — исключение длительных периодов голодания. Ограничение длинноцепочечных жирных кислот в диете с добавлением среднецепочеч-

ных (в составе растительных жиров) в некоторых случаях смягчает мышечные симптомы, уменьшает степень гепатомегалии и кардиомиопатии и выраженность лактатацидоза, но, по-видимому, не препятствует прогрессированию периферической невропатии и развитию пигментной ретинопатии и миоглобинурии. Пересадка печени не устраняет нарушений обмена веществ.

Недостаточность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот

Описано совсем немного случаев такого дефекта. У одного больного с приступами гипогликемии натощак и миоглобинурией активность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот была низкой в мышцах, но не в культуре фибробластов. Больной умер в подростковом возрасте при явлениях кардиомиопатии и сердечных аритмий. У двоих детей наблюдались рецидивирующие голодные приступы гипогликемии с кетозом. Активность фермента у этих детей была снижена в митохондриях фибробластов. В двух случаях были выявлены мутации гена этого фермента. Одна из них затрагивала высоко консервативный НАД-связывающий домен гена, и ребенок погиб в 3-летнем возрасте от острой печеночной недостаточности. В другом случае у 4-месячной девочки обнаружена миссенс-мутация гена, проявляющаяся гипокетозной гипогликемией. У ребенка были также признаки гиперинсулинемии и (в отличие от других нарушений окисления жирных кислот) гипогликемия устранялась специфической терапией.

Нарушения карнитинового цикла

Нарушения транспорта карнитина через плазматическую мембрану (первичный дефицит карнитина)

Первичный дефицит карнитина — единственный генетический дефект, при котором недостаточность карнитина является причиной, а не следствием нарушенного окисления жирных кислот. Чаще всего он проявляется у детей 2–4 лет прогрессирующей кардиомиопатией. Слабость скелетной мускулатуры отмечается не всегда. У меньшего числа больных симптомам кардиомиопатии предшествуют голодные приступы гипокетозной гипогликемии,

которые возникают на первом году жизни. В основе заболевания лежит дефект зависимого от градиента натрия и расположенного в плазматической мембране транспортера карнитина, присутствующего в сердце, мышцах и почках. Этот транспортер поддерживает внутриклеточную концентрацию карнитина на уровне, в 20–50 раз большем, чем в плазме, и препятствует его экскреции с мочой.

О дефекте транспортера свидетельствует крайне низкое содержание карнитина в плазме и мышцах (1–2% нормы). У гетерозиготных больных уровень карнитина в плазме составляет примерно 50% нормы. Кетогенез при голодании сохраняется, потому что в печени транспорт карнитина остается нормальным. Однако при отсутствии карнитина в диете нарушается и этот процесс. В таких случаях при голодании в моче возрастает содержание дикарбоновых кислот. О нарушении транспорта карнитина говорит резкое снижение почечного порога для этого соединения или снижение его поглощения фибробластами или лимфоцитами *in vitro*. В основе патологии лежат мутации гена транспортера *OCTN2*. Прием фармакологических доз карнитина быстро устраняет кардиомиопатию, мышечную слабость и нарушения кетогенеза при голодании, хотя концентрация общего карнитина в мышцах на фоне лечения остается ниже 5% нормы.

Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-I

У нескольких детей была обнаружена недостаточность печеночного изофермента карнитинпальмитоилтрансферазы-I. *Клинические проявления* включают гипокетозную гипогликемию натощак, иногда с резким нарушением показателей печеночной функции. Сердце и скелетная мускулатура не страдают, поскольку мышечный изофермент сохраняет свою активность. В моче при голодании увеличивается содержание дикарбоновых кислот, снижается уровень кетоновых тел, но сколько-нибудь специфические изменения отсутствуют. Это единственный дефект окисления жирных кислот, при котором уровень общего карнитина в плазме увеличивается до 150–200% от нормы, что, естественно, облегчает *диагностику*. Повышение уровня карнитина в плазме объясняется тем, что при недостаточности карнитинпальмитоилтрансферазы-I отсутствует ингибирующее влияние длинноцепочечных ацилкарнитинов на транспортер карнитина в клетках почечных канальцев. Недоста-

точность фермента можно обнаружить в культуре фибробластов или лимфобластов. В одном случае при исследовании пятна крови новорожденного был обнаружен повышенный уровень свободного карнитина, а в дальнейшем была доказана недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-I. Это свидетельствует о возможности выявления данной патологии при массовой обследовании новорожденных с применением масс-спектро스코пии. Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-I у плода ассоциирована с острой жировой дистрофией печени у беременных. *Лечение*, как и при недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, сводится к исключению периодов длительного голодания.

Недостаточность карнитинацилкарнитинтранслоказы

Дефект белкового переносчика карнитиновых эфиров жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий блокирует поступление длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где они должны окисляться. Клинические проявления данной патологии отражают резкие нарушения всего процесса окисления жирных кислот. В большинстве случаев у новорожденных при голодании возникают приступы гипогликемии с сердечно-легочной недостаточностью. У таких больных всегда имеются признаки кардиомиопатии и мышечная слабость. Описаны и менее тяжелые случаи с частичной недостаточностью транслоказы и без поражения миокарда. Отчетливые изменения в составе органических кислот плазмы и мочи обычно отсутствуют, хотя наблюдалось и повышение уровня длинноцепочечных ацилкарнитинов. Иногда развивается вторичный дефицит карнитина. *Диагноз* устанавливают на основании результатов исследования активности фермента в культуре фибробластов или лимфобластов. Ген транслоказы клонирован, и у больных выявлены его мутации. *Лечение* сходно с таковым при других дефектах окисления жирных кислот.

Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-II

Известны три формы недостаточности этого фермента. При одной из них тяжелая недостаточность фермента проявляется еще во внутриутробном периоде, и описано несколько случаев гибели новорожденных с дисплазией почек, пороками развития

головного мозга и легкими лицевыми аномалиями. При второй форме тяжелой недостаточности фермента заболевание проявляется в раннем детском возрасте и имеет все клинические и лабораторные признаки, характерные для недостаточности карнитинацилкарнитин-транслоказы (см. выше). Для третьей, более легкой формы характерны приступы рабдомиолиза, впервые возникающие в позднем детском или зрелом возрасте. Такие приступы провоцируются длительной физической нагрузкой. Отмечается ноющая боль в мышцах и миоглобинурия, которая может стать причиной почечной недостаточности. Активность креатинкиназы в сыворотке крови возрастает до 5000–10 000 ЕД/л. Гипогликемия натошак отсутствует, но голодание может провоцировать приступы миоглобинурии. Иногда нарушается кетогенез. В биоптатах мышц обнаруживают отложения нейтрального жира. *Диагноз* требует определения активности фермента в мышцах или других тканях. Возможен также генный анализ.

Нарушения в системе транспорта электронов

Дефект электрон-транспортного флавопротеида и недостаточность его дегидрогеназы (глутаровая ацидурия типа II, множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрирования). В ходе реакций дегидрирования, катализируемых ацил-КоА-дегидрогеназами жирных кислот с различной длиной цепи, равно как и глутарил-КоА-дегидрогеназой и двумя ферментами окисления разветвленных аминокислот (изовалерил-КоА-дегидрогеназой и дегидрогеназой разветвленного ацил-КоА), высвобождаются электроны. Их перенос в митохондриальную систему транспорта электронов обеспечивают электрон-транспортный флавопротеид (ЭТФ) и флавопротеидовая дегидрогеназа (ЭТФ-ДГ). При дефиците ЭТФ или ЭТФ-ДГ возникает заболевание, при котором нарушено окисление не только жирных кислот, но и некоторых аминокислот (лейцина и лизина). При полном отсутствии любого из перечисленных ферментов у новорожденных развивается глубокая кома на фоне ацидоза, гипогликемии, снижения мышечного тонуса и кардиомиопатии. У некоторых новорожденных отмечались аномалии строения лица и поликистоз почек, что свидетельствует о токсических эффектах метаболитов, накапливающихся во внутриутроб-

ном периоде. *Диагноз* можно установить, исследуя состав органических кислот в моче, который отражает блокаду окисления жирных кислот (этилмалонат и дикарбоновые кислоты), лизина (глутарат) и разветвленных аминокислот (изовалерил-, изобутирил- и α -метилбутирилглицин). Большинство больных погибают в неонатальном периоде.

При частичной недостаточности ЭТФ и ЭТФ-ДГ развивается заболевание, признаки которого сходны с признаками недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднепочечных жирных кислот или других относительно легких форм нарушения окисления жирных кислот. Больные при голодании периодически впадают в коматозное состояние, связанное с гипокетозной гипогликемией. В моче находят, главным образом, повышенное содержание дикарбоновых кислот и этилмалоната, образующихся из метаболитов короткоцепочечных жирных кислот. Характерен вторичный дефицит карнитина. В некоторых случаях легкой недостаточности ЭТФ и ЭТФ-ДГ помогают большие дозы рибофлавина, который является коферментом не только ЭТФ-ДГ, но и ацил-КоА-дегидрогеназы.

Нарушения синтеза кетонов

Недостаточность β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтазы

Этот фермент катализирует скорость-лимитирующий этап превращения ацетил-КоА (образующегося при β -окислении жирных кислот) в кетоны. Описано всего три случая недостаточности β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтазы. У больных при голодании развивалась гипокетозная гипогликемия без нарушения функций сердца и скелетных мышц. В моче возрастала концентрация только дикарбоновых кислот на фоне сниженного уровня кетоновых тел. В отличие от всех других дефектов окисления жирных кислот уровень карнитина в плазме и тканях оставался нормальным. Цитозольная синтаза, участвующая в биосинтезе холестерина, сохраняла свою активность. Дефектная β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтаза присутствовала только в печени; в культуре фибробластов активность фермента не менялась. Ген β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтазы клонирован, и у больных обнаружены его мутации. Терапия сводится к исключению длительных периодов голодания.

Недостаточность β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-лиазы

См. п. 133.6.

Нарушения утилизации кетонов

Конечные продукты окисления жирных кислот в печени — кетоны β -гидроксибутират и ацетоацетат — в периоды голодания служат важными энергетическими субстратами для мозга. Два известных дефекта утилизации кетонов в мозге и других тканях проявляются эпизодическими подъемами уровня этих соединений в крови в сочетании с гипогликемией или без нее.

Недостаточность сукцинил-КоА/ацетоацетил-КоА-трансферазы

Описано несколько случаев недостаточности этого фермента. В одном из них у новорожденного были рецидивирующие приступы тяжелого кетоацидоза; смерть наступила в 6-месячном возрасте. Купирование приступов требовало введения глюкозы и большого количества бикарбоната в течение 3–4 сут. У всех больных отмечалась высокая гиперкетонемия. Сукцинил-КоА/ацетоацетил-КоА-трансфераза превращает ацетоацетат в ацетоацетил-КоА; донором КоА служит сукцинил-КоА. У больных активность этого фермента снижена в головном мозге, мышцах и фибробластах. Ген сукцинил-КоА/ацетоацетил-КоА-трансферазы клонирован и его мутации охарактеризованы.

Недостаточность β -кетотиолазы

См. п. 133.6.

Литература

- Andresen B. S., Dobrowolski S. F., O'Reilly L. et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: Identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1408–18.
- Bonnefont J. P., Demaugre F., Prip-Buus C. et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 424–40.
- Clayton P. T., Eaton S., Aynsley-Green A. et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001; 108: 457–65.
- Den Boer M. E. J., Wanders R. J. A., Morris A. A. M. et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase defi-

- ciency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 99–104.
- Elpeleg O. N., Hammerman C., Saada A. et al.* Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet* 2001; 102: 183–7.
- Fukao T., Mitchell G. A., Song X. Q. et al.* Succinyl-CoA: 3-ke-toacid CoA transferase (SCOT): Cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three patho-genic mutations. *Genomics* 2000; 68: 144–51.
- Gregersen N., Andresen B. S., Corydon M. J. et al.* Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001; 18: 169–89.
- Hsu B. Y., Jacobazzi V., Wang Z. et al.* Aberrant mRNA splicing associated with coding region mutations in children with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Mol Genet Metab* 2001; 74: 248–55.
- Ibdah J. A., Yang Z., Bennett M. J.* Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 182–9.
- Mathur A., Sims H. F., Gopalakrishnan D. et al.* Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydroge-nase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999; 99: 1337–43.
- Pourfarzam M., Morris A., Appleton M. et al.* Neonatal screen-ing for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficien-cy. *Lancet* 2001; 251: 1063–4.
- Saudubray J. M., Martin D., de Lonlay P. et al.* Recogni-tion and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 488–502.
- Wanders R. J., Vreken P., den Boer M. E. et al.* Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 442–87.
- Yang Z., Yamada J., Zhao Y. et al.* Prospective screening for pediatric mitochondrial protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002; 288: 2163–6.
- Zschocke J., Schulze A., Lindner M. et al.* Molecular and func-tional characterization of mild MCAD deficiency. *Hum Genet* 2001; 108: 404–8.

134.2. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ОЧЕНЬ ДЛИННОЙ ЦЕПЬЮ

Хьюго У. Мозер (*Hugo W. Moser*)

Пероксисомные болезни

Пероксисомными болезнями называют наслед-ственные дефекты, связанные с нарушением либо структуры пероксисом, либо функции одного из

ферментов, в норме локализованных в этих орга-неллах. Такие дефекты, обуславливающие тяже-лую детскую патологию, встречаются чаще и име-ют более широкий фенотипический спектр, чем по-лагали раньше.

Этиология. Пероксисомные болезни объеди-яют в две большие группы (бюкс 134.1). При болез-нях группы А, связанных с нарушением биогенеза пероксисом, основной дефект кроется в транспорте необходимых белков в эти органеллы. При болезнях группы Б нарушена функция того или иного перок-сисомного фермента. Пероксисомы присутствуют во всех клетках, за исключением зрелых эритро-цитов. В этих окруженных однослойной мембра-ной органеллах локализуется более 50 ферментов. Одни из них участвуют в образовании и разруше-нии перекиси водорода, другие — в обмене липи-дов и аминокислот. Большинство пероксисомных ферментов изначально синтезируются в зрелой форме на свободных полирибосомах и поступают в цитоплазму. Белки, предназначенные для перок-сисом, содержат направляющие аминокислотные последовательности (PTS — peroxisome target-ing sequences). Большинство пероксисомных ма-триксных белков содержит на С-конце молекулы PTS1 — специфическую последовательность из трех аминокислот. Для проникновения в перокси-сомы ферментов, участвующих в обмене плазма-логена и разветвленных аминокислот, необходима N-концевая последовательность PTS2. Доставка ферментов в пероксисомы осуществляется по-средством сложной серии реакций с участием не менее 23 разных белков, называемых перокси-нами и кодируемых группой генов *PEX*. В табл. 134.1 перечислены гены *PEX*, дефекты которых лежат в основе заболеваний человека.

Эпидемиология. За исключением сцепленной с X-хромосомой адренолейкодистрофии (X-АЛД), все пероксисомные болезни, перечисленные в бюксе 134.1, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее распространена именно X-АЛД, ко-торая встречается с частотой 1:17 000. Суммарная частота всех остальных пероксисомных болезней составляет 1:50 000.

Патофизиология. Патогномичным призна-ком нарушения биогенеза пероксисом является от-сутствие или уменьшение количества пероксисом в клетках. При большинстве патологий эти орга-неллы выглядят как мешочки, состоящие только из мембранных белков без матрикса (так называемые

♦ Бокс 134.1. Классификация пероксисомных болезней

А: НАРУШЕНИЯ ДОСТАВКИ БЕЛКОВ В ПЕРОКСИСОМЫ

- A1: Синдром Зельвегера
- A2: Неонатальная адренолейкодистрофия
- A3: Младенческая болезнь Рефсума
- A4: Ризомелическая точечная хондродисплазия

Б: НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ПЕРОКСИСОМНЫХ ФЕРМЕНТОВ

- B1: Сцепленная с X-хромосомой адренолейкодистрофия
- B2: Недостаточность ацил-КоА-оксидазы
- B3: Недостаточность бифункционального фермента
- B4: Недостаточность пероксисомной тиолазы
- B5: Классическая болезнь Рефсума
- B6: Недостаточность 2-метилацил-КоА-рацемазы
- B7: Недостаточность дигидроксиацетонфосфат-ацилтрансферазы
- B8: Недостаточность алкилдигидроксиацетонфосфат-синтазы
- B9: Мевалоновая ацидурия
- B10: Глутаровая ацидурия типа III
- B11: Гипероксалурия типа I
- B12: Ацетилацилтрансфераза

тени пероксисом). Такие нарушения сказываются на состоянии многих органов. Наблюдаются резкие и характерные дефекты миграции нейронов, микроузловый цирроз печени, кисты почек, точечные хондродисплазии, помутнение роговицы, катаракта, глаукома и ретинопатия, врожденные пороки сердца и дизморфические проявления.

Патогенез. В основе перечисленных симптомов лежит, по всей вероятности, именно нарушение биогенеза пероксисом, сопровождающееся недостаточностью множества ферментов. Эти ферменты синтезируются в клетке, но, не попадая в пероксисомы, быстро разрушаются. Неясно, однако, каким образом нарушенные функции пероксисом приводят к столь многочисленным и разнообразным патологическим изменениям в организме.

Признаки нарушения биогенеза пероксисом, выявляемые при лабораторных исследованиях:

- Снижение числа и полное отсутствие пероксисом.
- Присутствие каталазы в цитозоле.
- Нарушение синтеза и снижение тканевого уровня плазмалогенов.
- Нарушение окисления и чрезмерное накопление жирных кислот с очень длинной цепью.

- Нарушение окисления и зависимое от возраста накопление фитановой кислоты.
- Нарушение некоторых этапов образования желчных кислот и накопление промежуточных продуктов их синтеза.
- Нарушение окисления и накопление L-пипеколиновой кислоты.
- Повышенная экскреция дикарбоновых кислот с мочой.

Нарушения биогенеза пероксисом обусловлены генетическими дефектами доставки в них белков. Эти нарушения подразделяют на 11 групп комплементации, причем для 10 из них молекулярные дефекты известны (см. табл. 134.1). Характер и тяжесть патологических проявлений зависят от природы дефекта и степени нарушения импорта. Такие генетические дефекты лежат в основе заболеваний, которые получили свои названия еще до выяснения их связи с пероксисомами: синдром Зельвегера (СЗ), неонатальная адренолейкодистрофия (НАЛД), младенческая болезнь Рефсума (МБР) и ризомелическая точечная хондродисплазия (РТХ). В настоящее время считают, что первые три из них отражают разную тяжесть одной и той же патологии. Самой тяжелой ее формой является СЗ, а самой легкой — МБР. РТХ занимает промежуточное положение. Причиной этих состояний могут быть 10 разных дефектов генов, нарушающих главным образом импорт белков с направляющей последовательностью PTS1. Клиническая картина не позволяет различить эти генные дефекты; она зависит лишь от степени нарушения импорта белков в пероксисомы. Мутации, приводящие к полному отсутствию импорта, обычно обуславливают фенотип СЗ, тогда как миссенс-мутации, при которых импорт в какой-то степени сохраняется, определяют более легкие фенотипы. РТХ ассоциирована с дефектом гена *PEX7*, кодирующего доставку белков направляющей последовательностью PTS2. Менее тяжелые дефекты этого гена, не полностью блокирующие импорт, обуславливают и более легкие проявления, напоминающие классическую болезнь Рефсума.

Те генетические нарушения, которые сказываются на функциях отдельных пероксисомных ферментов, характеризуются, как правило, менее разнообразными симптомами и проявляются не в неонатальном периоде, а позднее, нередко даже в подростковом или зрелом возрасте. Клинические проявления связаны, скорее всего, с биохимиче-

Таблица 134.1

Пероксины и их дефекты при нарушениях биогенеза пероксисом у человека

Пероксины	Характеристика	Группа комплементации		Количество больных, исследованных в ИКК		Фенотип	Хромосома
		ИКК	Япония	Амстердам	ИКК		
1	AAA АТФаза, 143 кДа	1	Е	2	99	СЗ, НАЛД, МБР	7q21-22
2	С ₃ НС ₄ цинксвязывающий интегральный мембранный белок пероксисом, 35-52 кДа	10	F	5	2	СЗ	—
3	Интегральный мембранный белок пероксисом, 51-52 кДа	—	—	—	—	—	—
4	Ассоциированный с пероксисомами убиквитинконъюгирующий фермент, 21-24 кДа	—	—	—	—	—	—
5	Рецептор PTS1	2	—	4	2	СЗ, НАЛД	12p13.3
6	AAA АТФаза, 12-127 кДа	4	С	3	16	СЗ, НАЛД	6p21.1
7	Рецептор PTS2	11	—	1	43	РТХ	6q22-24
8	Ассоциированный с пероксисомами белок, 71-81 кДа	—	—	—	—	—	—
9	Интегральный мембранный белок пероксисом, 42 кДа	—	—	—	—	—	—
10	С ₃ НС ₄ цинксвязывающий интегральный мембранный белок пероксисом	7	В	—	5	СЗ, НАЛД	8q21.1
11	Мембранный белок пероксисом, участвующий в их пролиферации, 27-32 кДа	—	—	—	—	—	—
12	С ₃ НС ₄ цинк-связывающий интегральный мембранный белок пероксисом, 48 кДа	3	—	—	6	СЗ, НАЛД, МБР	—
13	SH ₃ -содержащий интегральный мембранный белок пероксисом, 40-43 кДа	—	Н	—	2	СЗ, НАЛД	—
14	Интегральный мембранный белок, 41 кДа	—	—	—	—	—	—
15	Цитозольный белок, 48 кДа	—	—	—	—	—	—
16	Периферический мембранный белок пероксисом, 39 кДа	9	D	—	1	СЗ	—
17	Внутренний? мембранный белок пероксисом, 21-30 кДа	—	—	—	—	—	—
18	Мембранный белок пероксисом, 35-39 кДа	—	—	—	—	—	—
19	Пренилированный мембранный белок пероксисом	—	J	—	—	СЗ	—
	Не охарактеризован	8	A	—	7	СЗ, НАЛД, МБР	—
	Не охарактеризован	—	G	—	—	СЗ	—

Примечание: ККИ — Институт Кеннеди Кригер; СЗ — синдром Зельвегера; НАЛД — неонатальная аденолейкодистрофия; МБР — младенческая болезнь Рефсума; РТХ — ризомелическая точечная хондродисплазия.

Moser H. W. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. Mol Genet Metab 1999; 68: 316.

скими сдвигами. Например, причиной первичной надпочечниковой недостаточности при X-АЛД является накопление в корковом слое надпочечников жирных кислот с очень длинной цепью, а причиной периферической невропатии при МБР — накопление фитановой кислоты в шванновских клетках и миелине.

Фенотипы нарушения биогенеза пероксисом.

Дети с синдромом *Зелльвегера* рождаются с очень характерными признаками. Главные из них — типичное строение лица (высокий лоб, прямой разрез глаз, гипоплазия надбровных дуг и складки эпиканта; рис. 134.3), резкое снижение мышечного тонуса, судороги и поражение глаз (катаракта, глаукома, помутнение роговицы, сероватые пятна на радужке, пигментная ретинопатия и дисплазия зрительных нервов). Снижение тонуса мышц и монголоидные черты лица позволяют заподозрить синдром Дауна. Дети с СЗ редко живут дольше нескольких месяцев. В 90% случаев отмечается задержка роста. Основные проявления этого синдрома перечислены в табл. 134.2.

При *неонатальной АЛД* отмечается повышение температуры тела, тогда как дизморфические проявления могут отсутствовать. У новорожденных часто возникают судороги. Психомоторное развитие резко отстает от нормы, а после 3–5 лет жизни наблюдается регресс развития, вероятно, вследствие утяжеления лейкодистрофии. Некоторые больные, которым в настоящее время больше 20–30 лет, находятся в стабильном, но не дееспособном состоянии. Постоянно обнаруживаются увеличение печени с нарушением ее функций, пигментная дегенерация сетчатки и резкое ослабление слуха. Нарушена и функция коры надпочечников, хотя явная аддисонова болезнь встречается редко. Точечная хондродисплазия и кисты почек отсутствуют.

При *младенческой болезни Рефсума* продолжительность жизни обычно превышает 10 лет. Дети могут ходить, хотя походка неуверенна и неуклюжа. У всех больных отмечается нейросенсорная тугоухость и пигментная дегенерация сетчатки. Проявления дизморфии включают складки эпиканта, уплощение переносицы и низкопосаженные уши. Уровень холестерина, а также липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) в плазме зачастую умеренно снижен. Точечная хондродисплазия и кисты почек отсутствуют. При аутопсии обнаруживают микроузелковый цирроз



Рис. 134.3. Четверо больных с цереброгепаторенальным СЗ. Высокий лоб, складки эпиканта и гипоплазия надбровных дуг и переносицы (Фотографии любезно предоставлены Hans Zellweger.)

печени и маленькие гипоплазированные надпочечники. В головном мозге обычно находят выраженную гипоплазию гранулярного слоя мозжечка и эктопическое расположение клеток Пуркинье в молекулярном слое. Болезнь наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу.

У ряда больных нарушение биогенеза пероксисом проявляется менее тяжелыми и менее типичными симптомами. Периферическая невропатия или ретинопатия, снижение зрения или катаракта могут развиваться как в детском, так и в подростковом или даже зрелом возрасте; в таких случаях диагностировали болезнь Шарко–Мари–Тута или синдром Ашера. Некоторые больные живут более 40 лет.

Ризомелическая точечная хондродисплазия. Это заболевание характеризуется точечными очагами

Таблица 134.2

Основные клинические проявления СЗ

Дефект	Случай, в которых есть сведения о данном заболевании		Случай, в которых данный признак присутствует	
	Абс.	%	Абс.	%
Высокий лоб	60	53	58	97
Плоский затылок	16	14	13	81
Крупный родничок, расхождение швов черепа	57	50	55	96
Мелкие орбиты	33	29	33	100
Низкая/широкая переносица	23	20	23	100
Эпикант	36	32	33	92
Готическое небо	37	32	35	95
Деформация ушных раковин	40	35	39	97
Микрогнатия	18	16	18	100
Многочисленные кожные складки на шее	13	11	13	100
Пятна Брандфилда	6	5	5	83
Катаракта/помутнение роговицы	35	31	30	86
Глаукома	12	11	7	58
Патологическая пигментация сетчатки	15	13	6	40
Бледность дисков зрительных нервов	23	20	17	74
Резкое снижение тонуса мышц	95	83	94	99
Аномальная реакция Моро (пугливость)	26	23	26	100
Снижение или отсутствие рефлексов	57	50	56	98
Вялое сосание	77	68	74	96
Зондовое питание	26	23	26	100
Эпилептоидные судороги	61	54	56	92
Задержка психомоторного развития	45	39	45	100
Нарушения слуха	21	18	9	40
Нистагм	37	32	30	81

Heymans H. A. S. Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. Clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunction. Thesis: University of Amsterdam, 1984.

кальцификации гиалиновой хрящевой ткани, карликовостью, катарактами (72%) и множественными пороками развития вследствие контрактур. В телах позвонков присутствуют заполненные хрящевой тканью щели, что свидетельствует об остановке роста во внутриутробном периоде. Плечи и бедра непропорционально малы (рис. 134.4, А). При рентгенологическом исследовании обнаруживается укорочение проксимальных костей конечностей, неровность их поверхностей и нарушение оксификации (рис. 134.4, Б). Рост, масса тела и окружность головы не достигают 3-го перцентиля; характерна резкая психическая отсталость. Примерно в 25% случаев отмечаются изменения кожи, сходные с таковыми при эпидермолитическом ихтиозе.

Изолированные нарушения пероксисомного окисления жирных кислот. При заболеваниях типа Б1-Б3 (см. бокс 134.1) нарушена функция какого-либо одного из трех пероксисомных ферментов, участвующих в окислении жирных кислот. Клинические проявления сходны с таковыми при СЗ/НАЛД/МБР. Дифференциальный диагноз требует лабораторных исследований. Часто обнаруживается недостаточность бифункционального фермента; ее находят примерно у 15% больных с фенотипом СЗ/НАЛД/МБР. При изолированной недостаточности ацил-КоА-оксидазы клинические проявления несколько менее тяжелы и напоминают таковые при НАЛД. Недостаточность пероксисомной тиолазы выявлена только в одном случае у больного с фенотипом СЗ.



Рис. 134.4. (А) Новорожденная девочка с РТХ. Резкое укорочение проксимальных отделов конечностей, уплощенная переносица, гипертелоризм и обширные повреждения кожи. (Б) Выраженное укорочение плечевой кости и исчерченность эпифизов плечевого и локтевого суставов (Фотографии любезно предоставлены John P. Dorst.)

Изолированные нарушения синтеза плазмалогенов. Плазмалогены — это липиды, в которых первый углеродный атом глицерина связан не с жирной кислотой, а со спиртом. Два первых этапа синтеза плазмалогенов катализируются пероксисомными ферментами — дигидроацетонфосфаталкилтрансферазой и синтазой. Клинические проявления недостаточности каждого из них (Б4 и Б5 в боксе 134.1) неотличимы от таковых при РТХ (нарушении биогенеза пероксисом), причиной которой является дефект гена *PEX7*, кодирующего пероксисомный рецептор *PTS2*. Как и при заболеваниях Б4 и Б5, при этом имеется тяжелый дефицит плазмалогенов, но, кроме того, нарушено окисление фитановой кислоты. Таким образом, дефицит плазмалогенов может определять полный фенотип РТХ.

Классическая болезнь Рефсума. Дефектный фермент (фитаноил-КоА-оксидаза) локализуется в пероксисомах. Проявления классической болезни Рефсума включают нарушения зрения вследствие пигментного ретинита, ихтиоз, периферическую невропатию, атаксию и иногда нарушения ритма сердца. В отличие от МБР интеллект в этих случаях сохраняется, а врожденные пороки отсутствуют. Классическая болезнь Рефсума часто проявляется

лишь в зрелом возрасте, но ее симптомы (гемералопия, ихтиоз и периферическая невропатия) могут наблюдаться также в детстве или юности. Необходима ранняя диагностика, поскольку ограничение фитановой кислоты в диете способствует обратному развитию периферической невропатии и препятствует прогрессированию зрительных симптомов и нарушений ЦНС.

Недостаточность 2-метилацил-КоА-рацемазы. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению разветвленных жирных (фитановой и пристановой), а также желчных кислот. У больных развивается периферическая невропатия взрослого типа и иногда пигментная дегенерация сетчатки.

Лабораторные исследования. Лабораторные исследования при пероксисомных болезнях по уровню сложности можно разделить на три группы.

Уровень 1. действительно ли имеется пероксисомная болезнь? Ответ на этот вопрос можно получить с помощью обычных неинвазивных методов исследования (табл. 134.3). Чаще всего определяют в плазме содержание жирных кислот с очень длинной цепью. Однако уровень этих кислот повышен не всегда. Самым важным исключением является РТХ, при которой их содержание

в плазме остается нормальным, но возрастает уровень фитановой кислоты и снижается концентрация плазмалогенов в эритроцитах. При ряде других пероксисомных болезней биохимические сдвиги еще более ограничены. Поэтому рекомендуется сразу определять содержание не только жирных кислот с очень длинной цепью, но и фитановой, пристановой и пипеколиновой кислот в плазме, а также уровень плазмалогенов в эритроцитах. Масс-спектрометрические методы позволяют обнаружить и желчные кислоты в плазме и моче. Для всех этих определений достаточно всего 2 мл венозной крови, и при отрицательных результатах пероксисомной болезни можно исключить.

Уровень 2. какова конкретная природа пероксисомной болезни? Ориентируясь на приведенный в табл. 134.3 перечень основных биохимических изменений при различных пероксисомных болезнях и на их клинические проявления, часто можно точно определить характер нарушения. Повышенное содержание в плазме жирных кислот с очень длинной цепью у больных мужского пола не оставляет сомнений в диагнозе X-АЛД. Выраженное снижение уровня плазмалогенов в эритроцитах в сочетании с повышенной концентрацией фитановой кислоты в плазме у больных с соответствующей клинической картиной позволяет точно диагностировать РТХ. Диагноз классической болезни Рефсума устанавливают на основании повышенного уровня фитановой кислоты на фоне нормального или сниженного содержания пристановой кислоты в плазме.

Иногда (например, для дифференциальной диагностики нарушения биогенеза пероксисом и недостаточности бифункционального фермента) приходится проводить дополнительные исследования на культуре кожных фибробластов. В первом случае пероксисомы отсутствуют, а каталаза находится в растворимой фракции клеток; при недостаточности бифункционального фермента пероксисомы в клетках обнаруживаются, а каталаза локализуется в осадочной фракции. Исследования на фибробластах проводят также для выяснения природы молекулярного дефекта при нарушении биогенеза пероксисом. Необходимость таких исследований определяется в каждом конкретном случае. Точная характеристика дефекта у ребенка повышает возможности пренатальной диагностики при последующих беременностях у женщин из группы риска, необходима для выявления носите-

лей патологии и имеет прогностическое значение, например, при дефектах гена *PEX1*. Такие дефекты обнаруживаются почти у 60% больных с нарушением биогенеза пероксисом, и в 50% этих случаев находят аллель G843D, ассоциированный с гораздо менее тяжелым фенотипом, чем другие мутации.

Уровень 3. какова природа молекулярного дефекта? Как следует из данных табл. 134.1, молекулярные дефекты при большинстве нарушений биогенеза пероксисом уже известны. Выяснение природы молекулярного дефекта у данного больного должно ускорить пренатальную диагностику при последующих беременностях и способствовать выявлению носителей патологии. Существуют и возможности генного анализа, которые в дальнейшем, вероятно, будут использоваться шире.

Диагностика. Точный диагноз пероксисомных болезней можно достаточно рано установить с помощью ряда неинвазивных методов исследования (см. табл. 134.3). Основная задача заключается в том, чтобы отличить эти болезни от множества других патологических состояний, которые также проявляются ослаблением мышечного тонуса, судорогами, задержкой развития или врожденной дизморфией. Опытный врач легко распознает классический СЗ по его клиническим проявлениям. Однако во многих случаях клиническая картина сформирована не полностью и заболевание можно диагностировать только с помощью лабораторных исследований. Показаниями к проведению диагностических исследований являются резкая задержка психомоторного развития, слабость и снижение тонуса мышц, дизморфические проявления, судороги новорожденных, ретинопатия, глаукома или катаракта, ослабление слуха, гепатомегалия и нарушение печеночных функций, а также точечная хондродисплазия. Наличие одного или нескольких таких признаков увеличивает достоверность диагноза. Известны также менее тяжелые атипичные формы этих заболеваний, проявляющиеся периферической невропатией.

Некоторые симптомы изолированной недостаточности ферментов пероксисомного окисления жирных кислот (группа Б) сходны с проявлениями болезней группы А. Диагноз в таких случаях устанавливают на основании повышенного уровня жирных кислот с очень длинной цепью.

РТХ необходимо отличать от аналогичных состояний, имеющих другие причины. К ним относятся не только варфаринная эмбриопатия и СЗ,

Таблица 134.3

Пероксисомные болезни с нарушением окисления жирных кислот. Диагностические исследования

Болезнь	Объект исследования		Результат
СЗ НАЛД МБР	Плазма	Жирные кислоты с очень длинной цепью Фитановая кислота Пристановая кислота Пипекотиновая кислота Желчные кислоты	Повышены Зависимое от возраста повышение Зависимое от возраста повышение Повышена Повышены, изменен характер
	Эритроциты	Уровень плазмалогенов	Снижен в разной степени
	Фибробласты	Уровень жирных кислот с очень длинной цепью Окисление жирных кислот с очень длинной цепью Синтез плазмалогенов Окисление фитановой и пристановой кислот Локализация каталазы Иммуноцитохимия Комплементация ДНК	Повышен Снижено Снижен Снижено Цитозоль Отсутствие пероксисом См. табл. 134.1 См. табл. 134.1
РТХ	Плазма	Фитановая кислота Жирные кислоты с очень длинной цепью	Повышена Норма
	Эритроциты	Уровень плазмалогенов	Снижен
	Фибробласты	Синтез плазмалогенов Окисление фитановой кислоты ДНК	Снижен Снижено Дефект <i>PEX7</i>
Гемизиготная X-АЛД	Плазма	Жирные кислоты с очень длинной цепью	Повышены
	Фибробласты	Уровень жирных кислот с очень длинной цепью Окисление жирных кислот с очень длинной цепью Иммунореактивность АЛД ДНК	Повышен Снижено Отсутствует в 70 % случаев Мутация <i>ABCD1</i>
Гетерозиготная X-АЛД	Плазма	Жирные кислоты с очень длинной цепью	Повышены в разной степени в 85 % случаев
	Фибробласты	Уровень жирных кислот с очень длинной цепью Иммунореактивность ALDP ¹ ДНК	Повышен в разной степени в 90 % случаев Снижена в разной степени Мутация <i>ABCD1</i>
Недостаточность бифункционального фермента	Плазма	Жирные кислоты с очень длинной цепью Фитановая кислота Пристановая кислота Желчные кислоты	Повышены Повышена Повышена Повышены, изменен характер
	Фибробласты	Уровень жирных кислот с очень длинной цепью Окисление пристановой кислоты Локализация каталазы Фермент	Повышен Снижено Пероксисомы Недостаточность бифункционального фермента D
Недостаточность ацил-КоА-оксидазы	Плазма	Жирные кислоты с очень длинной цепью	Повышены
	Фибробласты	Уровень жирных кислот с очень длинной цепью Окисление жирных кислот с очень длинной цепью Фермент	Повышен Снижено Недостаточность ацил-КоА-оксидазы
Недостаточность 2-метилацил-КоА-рацемазы	Плазма	Пристановая кислота Желчные кислоты	Повышена Повышены, изменен характер
	Фибробласты	Окисление пристановой кислоты Фермент	Снижено Недостаточность 2-метил-ацил-КоА-рацемазы
Классическая болезнь Рефсума	Плазма	Фитановая кислота Пристановая кислота	Повышена Снижена
	Фибробласты	Фермент	Недостаточность фитаноил-КоА-оксидазы

¹ Мембранный белок пероксисом.

но и относительно легкая аутосомно-доминантная форма точечной хондродисплазии (*синдром Конради–Хюнерманна*), при которой больные живут дольше, резкое укорочение конечностей отсутствует, а интеллект обычно сохраняется; сцепленная с X-хромосомой доминантная и рецессивная формы, ассоциированные с делецией конечной части короткого плеча этой хромосомы. На РТХ указывают укорочение конечностей, задержка психомоторного развития и ихтиоз. Наиболее убедительными лабораторными признаками являются значительно сниженный уровень плазмалогенов в эритроцитах и нарушенный синтез этих соединений в культуре фибробластов. При других видах точечной хондродисплазии эти признаки отсутствуют. Точечная хондродисплазия наблюдается также при недостаточности 3β -гидроксистероид- Δ^8 , Δ^7 -изомеразы, которая участвует в биосинтезе холестерина.

Осложнения. При СЗ страдает функция многих органов и систем: резко снижается тонус мышц, ребенок не может глотать, нарушается работа сердца и печени, возникают судороги. Несмотря на симптоматическое лечение, прогноз остается плохим, большинство больных погибают в первые месяцы жизни. При РТХ из-за сдавливания основания головного мозга может развиваться тетрапарез.

Профилактика. См. т. 1, гл. 32 и гл. 132.

Лечение. Наиболее эффективно лечение классической болезни Рефсума, при которой назначают диету, лишенную фитановой кислоты.

При относительно легких формах нарушения биогенеза пероксисом наибольшего успеха достигают при одновременном участии разных специалистов уже на самых ранних этапах лечения: проводят физиотерапию и профессиональную реабилитацию, используют слуховые аппараты, создают специальную сферу общения, обеспечивают нужное питание и помогают семье больного. Большинство больных остаются глубокими инвалидами, но некоторым удается привить навыки самообслуживания и поддерживать их в стабильном состоянии на протяжении многих лет.

У больных с нарушением биогенеза пероксисом резко снижен уровень докозагексаеновой кислоты, поскольку последний этап ее синтеза происходит именно в пероксисомах. Эта кислота необходима для функций сетчатки и головного мозга, и поэтому ее назначают внутрь в дозе 50–100 мг/сут (в виде этилового эфира или триглицерида, в котором она заменяет одну из жирных кислот). Имеются

отдельные сообщения об улучшении клинического состояния больных при такой терапии. Целесообразно также применять холевую или хенодэзоксихолевую кислоту (по 100–250 мг/сут внутрь) для снижения уровня потенциально токсичных метаболитов желчных кислот.

Генетическое консультирование. За исключением гипероксалурии типа I, все пероксисомные болезни можно диагностировать пренатально, в I или II триместре беременности. Пренатальную диагностику осуществляют с помощью тех же исследований, что и постнатальную (см. табл. 134.3), используя биоптаты ворсин хориона или амниоциты. При обследовании около 300 беременных женщин точный пренатальный диагноз удалось установить более чем в 60 случаях. Повторный риск рождения больного ребенка составляет 25%. Поэтому родителей необходимо информировать о возможности пренатальной диагностики. Можно также идентифицировать гетерозигот по X-АЛД и тем заболеваниям, для которых известны молекулярные дефекты (см. табл. 134.1).

Литература

- Baumgartner M. R., Poll-The B. T., Verhoeven N. M. et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: A series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998; 44: 720–30.
- Martinez M., Pineda M., Vidal R. et al. Docosahexaenoic acid — a new therapeutic approach to peroxisomal-disorder patients: Experience with two cases. *Neurology* 1993; 43: 1389–97.
- Moser A. B., Rasmussen M., Naidu S. et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J Pediatr* 1995; 127: 13–22.
- Moser H. W. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 316–27.
- Motley A. M., Brites P., Gerez L. et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 612–24.
- Van Grunsven E. G., van Berkel E., Mooijer P. A. et al. Peroxisomal bifunctional protein deficiency revisited: Resolution of its true enzymatic and molecular basis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 99–107.
- Walter C., Gootjes J., Mooijer P. A. Disorders of peroxisome biogenesis due to mutations in PEX1: Phenotypes and PEX1 protein levels. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 35–46.
- Wanders R. J., Jansen G. A., Skjeldal O. H. Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 1021–31.

Адренолейкодистрофия (сцепленная с X-хромосомой)

Х-АЛД — это генетическое заболевание, характеризующееся накоплением в организме насыщенных жирных кислот с очень длинной цепью и прогрессирующим поражением коры надпочечников и белого вещества головного мозга.

Этиология. Основным биохимическим признаком Х-АЛД является накопление в тканях неразветвленных насыщенных жирных кислот с цепью из 24 углеродных атомов и более, особенно гексакозановой кислоты (C26:0), из-за нарушения их распада в пероксисомах. Причиной этого является недостаточность пероксисомной лигноцероил-КоА-лигазы, катализирующей образование КоА-производных соответствующих жирных кислот. При Х-АЛД обнаружено более 400 разных мутаций гена (*ABCD1*), кодирующего мембранный белок пероксисом (ALDP). При этом в большинстве семей находят так называемые частные мутации (свойственные только данной семье). Ген картирован на хромосоме X (q28). Каким образом дефект белка ALDP приводит к накоплению жирных кислот с очень длинной цепью и проявлениям заболевания — неизвестно.

Эпидемиология. В общей популяции минимальная частота Х-АЛД у мужчин составляет 1:21 000, а если прибавить и гетерозиготных женщин, то 1:17 000. Распространенность этого заболевания не зависит от расы. У членов одной и той же семьи часто встречаются разные фенотипы.

Патофизиология. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток коры надпочечников, клеток Лейдига и макрофагов ЦНС обнаруживаются характерные слоистые включения, состоящие, вероятно, из холестеринавых эфиров жирных кислот с очень длинной цепью. Они наиболее отчетливо видны в клетках пучковой зоны коры надпочечников, которые вначале переполняются липидами, а затем атрофируются.

В нервной ткани выявляются повреждения двух типов. Для тяжелой церебральной формы заболевания у детей и быстро прогрессирующей формы у взрослых характерна демиелинизация с воспалительной реакцией (скопление лимфоцитов в периваскулярном пространстве), наиболее выраженной в теменно-затылочной области. При медленно прогрессирующей форме у взрослых — адреномиелоневропатии — находят, в основном,

дистальную аксонопатию с поражением длинных спинномозговых путей. Воспалительная реакция практически отсутствует.

Патогенез. Нарушение функции надпочечников является, вероятно, прямым следствием накопления жирных кислот с очень длинной цепью. Клетки пучковой зоны переполняются необычными липидами. Холестериновые эфиры этих жирных кислот резистентны к индуцирующему гидролиз действию АКТГ, что тормозит превращение холестерина в активные стероиды. Кроме того, избыток насыщенной жирной кислоты с 26 углеродными атомами увеличивает вязкость плазматических мембран, сказываясь на состоянии рецепторов и других клеточных функций.

Между степенью неврологических нарушений и характером мутации или тяжестью биохимических сдвигов (судя по уровню в плазме жирных кислот с очень длинной цепью) корреляция отсутствует. Нет связи и между тяжестью нарушений функций надпочечников и нервной системы. Тяжесть симптомов и скорость прогрессирования болезни зависят от интенсивности воспалительной реакции. Эта реакция может опосредоваться цитокинами и лежать в основе аутоиммунного процесса, каким-то образом индуцируемого избытком жирных кислот с очень длинной цепью. Установлена роль липидного антигена CD1. Примерно у 50% больных воспалительная реакция отсутствует. Предполагается существование гена-модификатора, «настраивающего» гипоталамические центры терморегуляции на воспалительную реакцию.

Клинические проявления. Различают пять фенотипов Х-АЛД. Симптомы трех из них характерны для детского возраста. При всех фенотипах ребенок в первые 3–4 года обычно развивается нормально.

При *детской церебральной форме* АЛД симптомы, как правило, появляются в возрасте между 4 и 8 годами (самое раннее — в 3 года). Чаще всего в начале болезни отмечают гиперактивность (которую нередко принимают за проявление синдрома нарушения внимания) и ухудшение школьной успеваемости. Ребенок часто плохо различает звуки, хотя восприятие тона речи сохраняется. У него возникают трудности при разговоре по телефону и при ответах на устные вопросы. Нередко нарушается и ориентация в пространстве. К другим начальным признакам относятся нарушение зрения, атаксия, изменение почерка, судороги и косогла-

зие. Судороги возникают почти у всех больных и могут быть самым первым проявлением болезни. У некоторых больных появляются симптомы повышения внутричерепного давления или одностороннего новообразования в головном мозге. В 85% случаев нарушается реакция кортизола на АКТГ и отмечается легкая гиперпигментация тела. Однако у большинства больных с таким фенотипом нарушение функции надпочечников обнаруживают уже после возникновения мозговых симптомов, которые служат основанием для диагноза. Детская церебральная форма АДД обычно быстро прогрессирует: усиливается спастичность мышц, возникают параличи, утрачивается зрение, слух, речь и способность глотать пищу. Между появлением первых симптомов и развитием так называемого вегетативного состояния проходит в среднем 1,9 года. Продолжительность жизни в таком состоянии может превышать 10 лет.

При *подростковой форме АДД* неврологические симптомы появляются в интервале между 10 и 21 годом, имеют тот же характер, что и при детской форме заболевания, но прогрессируют медленнее.

Примерно в 10% случаев болезнь проявляется эпилептическим статусом, гипoadреналовым кризом, острой энцефалопатией или комой.

Адреномиелоневропатия впервые проявляется в позднем подростковом или зрелом возрасте прогрессирующим парапарезом вследствие поражения проводящих путей спинного мозга. Примерно у 50% больных поражается и белое вещество головного мозга.

При одном из фенотипов (только болезнь Аддисона) заболевание часто не диагностируется. Биохимические признаки этого заболевания имеются у 25% мужчин с первичной надпочечниковой недостаточностью. У многих больных нервная система не затронута, тогда как у других имеются небольшие неврологические нарушения. Во многих таких случаях позднее развивается адреномиелоневропатия.

Термином «*бессимптомная АДД*» обозначают те случаи, когда имеются характерные для АДД биохимические сдвиги, но неврологическая симптоматика или эндокринные нарушения отсутствуют. Почти у всех больных с генетическим дефектом в конечном итоге появляются клинические признаки болезни, но иногда лишь после 60 лет.

Примерно у 50% гетерозиготных женщин развивается синдром, напоминающий адреномиело-

невропатию, но с менее тяжелым течением и более поздним началом. Надпочечниковая недостаточность встречается в редких случаях.

Лабораторные и рентгенологические исследования. Наиболее специфичный и информативный лабораторный показатель — высокая концентрация жирных кислот с очень длинной цепью в плазме, эритроцитах или культуре кожных фибробластов. Соответствующие определения должны выполняться в лабораториях, имеющих опыт такого рода исследований. При Х-АЛД положительные результаты находят у всех больных мужского пола и примерно у 85% женщин — носителей генетического дефекта. Самым надежным способом выявления носителей является генетический анализ.

КТ и МРТ. При детской церебральной или подростковой формах АДД обнаруживаются характерные по локализации и усилению сигнала повреждения белого вещества головного мозга. В 80% случаев эти повреждения симметричны и захватывают белое вещество вокруг желудочков в задней теменной и затылочной долях мозга. Примерно у 50% больных контраст в виде гирлянды окружает заднюю зону пониженной плотности (рис. 134.5, А). Именно в этой зоне при нарушении целостности гематоэнцефалического барьера происходит интенсивная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. В 12% случаев начальные повреждения локализуются в лобных долях. При односторонней локализации такие повреждения могут вызывать подозрения на опухоль мозга. МРТ четче разграничивает нормальное и измененное белое вещество, чем КТ, и позволяет выявлять повреждения, не замеченные при КТ (рис. 134.5, Б).

Нарушение функции надпочечников. Более чем у 85% больных с детской формой АДД повышен уровень АКТГ в плазме и ответ кортизола на внутривенное введение 250 мкг аналога АКТГ (тетракозактида) снижен.

Диагноз и дифференциальная диагностика. По клиническим проявлениям детскую церебральную форму АДД трудно отличить от чаще встречающегося синдрома нарушения внимания или простой неспособности к учебе. На АДД указывают быстрое прогрессирование болезни, признаки деменции или трудности в восприятии речи. КТ или МРТ могут обнаруживать резкую патологию мозга уже на ранних стадиях болезни. Результаты таких исследований можно принять за признаки других

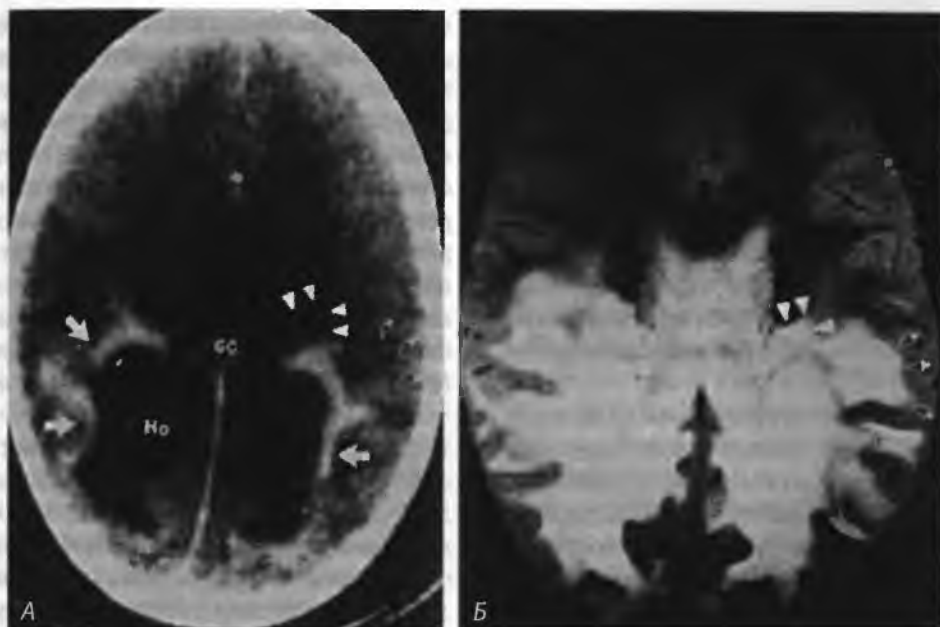


Рис. 134.5. (А) Компьютерная томограмма с контрастным усилением. Типичная теменно-затылочная локализация изменений мозга при АЛД. Видны симметричные двусторонние неактивные зоны низкой плотности (Ho). Усиленная активная периферическая зона низкой плотности ограничена стрелками. Сравните переднюю зону пониженной плотности (наконечники стрелок) с ее изображением на МРТ (Б). (Б) МР-томограмма того же больного. Т₂-взвешенное изображение обнаруживает интенсивный сигнал аномально яркого участка белого вещества в теменно-затылочной области. Поражение подкорковых слоев лучше выявляется на МРТ. С другой стороны, на КТ лучше видны активные зоны, поскольку на МРТ и неактивные и активные зоны дают равно усиленный сигнал. Считается, однако, что аналогичного разрешения можно достичь с помощью внутривенного введения контраста (парамагнитного усиления). Зоны низкой плотности на КТ (наконечники и стрелки на А) сравниваются с хорошо различимыми изменениями на МРТ (Б) (Kumar A. J., Rosenbaum W. E., Naidu S. et al. Adrenoleukodystrophy: Correlating MR imaging with CT. Radiology 1987; 165: 697):

CC — мозолистое тело

лейкодистрофий (см. т. 5, п. 622.5 и 634.10) или рассеянного склероза (см. т. 5, п. 622.5). Окончательный диагноз устанавливают на основании повышенного уровня жирных кислот с очень длинной цепью, так как это характерно только для X-АЛД и других пероксисомных болезней. Последние отличаются от X-АЛД появлением клинических симптомов еще в неонатальном периоде.

Церебральные формы АЛД могут сопровождаться повышением внутричерепного давления и признаками одностороннего объемного процесса, который трудно отличить от глиомы даже после биопсии мозга. В ряде случаев до установления правильного диагноза больных подвергали лучевой терапии. Наиболее надежным дифференциально-диагностическим исследованием является определение уровня жирных кислот с очень длинной цепью в плазме или биоптатах мозга.

Церебральную форму АЛД у подростков или взрослых можно принять за психические заболевания, деменцию или эпилепсию. АЛД в таких случаях подтверждают выявлением повреждения белого вещества с помощью КТ или МРТ данными биохимического анализа плазмы.

АЛД по клиническим проявлениям невозможно отличить от первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона). Поэтому уровень жирных кислот с очень длинной цепью следует определять у всех больных мужского пола с аддисоновой болезнью. При АЛД в плазме, как правило, отсутствуют антитела к ткани надпочечников.

Осложнения. Надпочечниковую недостаточность, как осложнение АЛД, можно устранить с помощью соответствующего лечения. Труднее всего бороться с неврологическими осложнениями, приковывающими больного к постели и прояв-

ляющимися контрактурами, комой и нарушением глотания. Возникают также поведенческие сдвиги и повреждения, связанные с нарушением пространственной ориентировки, слепотой, глухотой и судорогами.

Лечение. Надпочечниковую недостаточность компенсируют заместительной кортикостероидной терапией (см. гл. 165). Ее проводят по жизненным показаниям и для увеличения мышечной силы и общего самочувствия, но на неврологические симптомы и осложнения она не оказывает влияния.

Трансплантация костного мозга. При церебральной форме X-АЛД у мальчиков и подростков на ранних стадиях воспалительной демиелинизации положительный эффект оказывает трансплантация костного мозга. Эта операция сопряжена с большим риском, и подбор больных требует особой тщательности. Механизм положительного влияния трансплантации костного мозга в таких случаях не совсем ясен. Костномозговые клетки экспрессируют белок ALDP, дефицит которого характерен для данного заболевания. Примерно 50% микроглиальных клеток головного мозга имеет костномозговое происхождение. Не исключено, что замещение этих клеток клетками, содержащими нормальный ген, нормализует метаболические процессы в мозге. Положительный эффект может быть связан также с модификацией воспалительной реакции в мозге. Наблюдения, проводившиеся в течение 5–10 лет после трансплантации костного мозга мальчикам и подросткам с церебральной формой патологии, свидетельствуют о стабилизации процесса, а в ряде случаев и об улучшении состояния больных. С другой стороны, при выраженных изменениях в мозге трансплантация костного мозга не помогает и иногда даже ускоряет патологический процесс. Ориентиром может служить IQ для невербальных навыков. Когда этот коэффициент ниже 80, трансплантация не рекомендуется. К сожалению, более чем в 50% случаев уже к моменту диагноза неврологические изменения оказываются слишком далеко зашедшими.

Трансплантация костного мозга наиболее целесообразна при отсутствии неврологических симптомов или при относительно легких нарушениях. Такие случаи чаще всего выявляются при обследовании родственников больного, реже — при определении уровня жирных кислот с очень длинной цепью в плазме больных с первичной надпочечни-

ковой недостаточностью. Пересадка костного мозга сопряжена с высоким риском для жизни (смертность составляет 10–20%). Кроме того, почти у 50% больных с X-АЛД воспалительная демиелинизация в мозге не развивается. Поэтому в отсутствие явного поражения мозга трансплантация не рекомендуется. Главную роль здесь должны играть результаты МРТ, которая позволяет обнаружить изменения в мозге еще до клинического проявления неврологических или нейропсихических нарушений. У больных без неврологических симптомов МРТ головного мозга следует проводить с интервалом 6–12 мес. начиная с 3-летнего возраста и до 15 лет. При нормальных результатах МРТ трансплантация костного мозга не показана. Если же МРТ обнаруживает изменения, то для оценки их динамики это исследование необходимо повторять с 3-месячными интервалами, одновременно проводя тщательное неврологическое и нейропсихологическое обследование больных. При подтверждении ранних, но прогрессирующих изменений следует рассмотреть возможность трансплантации костного мозга. Убедиться в прогрессировании изменений в мозге помогает магнитно-резонансная спектроскопия. Пока неизвестно, помогает ли трансплантация костного мозга при невоспалительных поражениях спинного мозга у взрослых больных с аденомиелоневропатией.

Другие виды терапии. Назначение внутривенной смеси глицерилтриолеата и глицерилтриэруката в соотношении 4:1 (масло Лоренцо) на фоне диеты с малым содержанием жира уже через 4 нед. нормализует уровень жирных кислот с очень длинной цепью. При наличии клинических симптомов такое лечение неэффективно, но у детей до 6-летнего возраста, у которых еще нет клинических проявлений болезни, оно оказывает некоторое профилактическое действие. Интерферон-β и иммуносупрессивные средства не дают положительного эффекта. Делаются попытки использования ловастатина и 4-фенилбутирата. На культуре клеток и на мышечной модели X-АЛД получены многообещающие результаты генной терапии, но для человека это пока неприменимо.

Поддерживающая терапия. Больной с прогрессирующими поведенческими и неврологическими нарушениями, характерными для детской формы АЛД, — тяжелое бремя для семьи. Он нуждается во всесторонней помощи, требующей тесного сотрудничества членов семьи, врачей, школьных

учителей и вспомогательного персонала. Следует обращаться также к группам поддержки родителей. В США существуют специальные законы, регламентирующие помощь школ в таких случаях. Есть специальные программы обучения на дому и даже в больничных условиях.

На самых ранних стадиях заболевания, характеризующихся легкими отклонениями в поведении и нарушением внимания, контакты со школой особенно важны. При нарушениях сна можно назначать седативные средства, например хлоралгидрат (10–50 мг/кг), пентабарбитал (5 мг/кг) или дифенгидрамин (2–3 мг/кг).

По мере прогрессирования лейкодистрофии основной задачей становится коррекция мышечного тонуса и бульбарных функций. Наиболее эффективным средством при острых болевых приступах мышечных спазмов является баклофен. Можно применять и другие средства, учитывая, однако, их побочные эффекты и возможность лекарственного взаимодействия. В дальнейшем мышцы утрачивают бульбарный контроль. Вначале это удается купировать кашеобразной диетой, но в большинстве случаев приходится прибегать к кормлению через назогастральный зонд или гастростому. Не менее чем у 30 % больных развиваются судороги, которые легко устраняются обычными противосудорожными средствами.

Генетическое консультирование и профилактика. Генетическое консультирование при X-АЛД, а также ее первичная и вторичная профилактика имеют важнейшее значение. Необходимо обследовать всех подверженных риску родственников больного. В ходе одной из программ такого скрининга было выявлено более 250 мужчин с бессимптомной формой АЛД и 1200 женщин-гетерозигот по данному дефекту. У больных мальчиков уже сразу после рождения в плазме определяется повышенный уровень жирных кислот с очень длинной цепью. Выявление бессимптомной формы заболевания у мужчин позволяет вовремя начать стероидную заместительную терапию, предотвращая тем самым развитие гипoadrenalового криза, который может оказаться смертельным. С помощью МРТ головного мозга можно отобрать больных на той стадии заболевания, при которой эффект трансплантации костного мозга наиболее вероятен. У всех больных мужского пола с первичной надпочечниковой недостаточностью следует определять в плазме уровень жирных кислот с очень длинной цепью. Уста-

новлено, что более чем у 25 % мальчиков с первичной надпочечниковой недостаточностью неясного генеза причиной этого состояния является X-АЛД. Выявить женщин-гетерозигот по данному дефекту труднее. У 15–20 % из них содержание в плазме жирных кислот с очень длинной цепью остается нормальным, что служит источником серьезных ошибок при генетическом консультировании. Нормальный уровень таких кислот не только в плазме, но и в культуре кожных фибробластов снижает, но не исключает риск ошибки. Если мутация у одного из членов семьи известна, то анализ ДНК позволяет точно идентифицировать носителей генного дефекта. Анализ мутаций проводится в специальных лабораториях.

Определение уровня жирных кислот с очень длинной цепью в культуре амниоцитов или клеток ворсинок хориона и анализ мутаций позволяют осуществлять пренатальную диагностику. При обнаружении каждого нового случая X-АЛД необходимо детально проследить всю родословную больного и пытаться выявить всех женщин — носителей дефекта из группы риска и больных мужчин. Генетическое консультирование должно проводиться с соблюдением всех этических норм и учитывать эмоциональное состояние пациентов.

Литература

- Bezman L., Moser A. B., Raymond G. V. et al.* Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49: 512–7.
- Boehm C. D., Cutting G. R., Lachtermacher M. B. et al.* Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 128–36.
- Kemp S., Pujol A., Waterham H. R. et al.* X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001; 18: 499–515.
- Moser A. B., Kreiter N., Bezman L. et al.* Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999; 45: 100–10.
- Moser H. W., Loes D. J., Melhem E. R. et al.* X-linked adrenoleukodystrophy: Overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality: A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; 31: 227–39.
- Shapiro E., Krivit W., Lockman L. et al.* Long-term beneficial effect of bone marrow transplantation for childhood onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356: 713–8.

Stephenson D. J., Bezman L., Raymond G. V. Acute presentation of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 2000; 31: 293–7.

Van Geel B. M., Assies J., Haverkort E. B. et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with «Lorenzo's oil». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 290–9.

134.3. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИДОВ

Эндрю М. Тершакович (Andrew M. Tershakovic), Дэниел Дж. Рейдер (Daniel J. Rader)

Эпидемиология нарушений липидного состава крови и сердечно-сосудистых заболеваний

Смертность от ИБС среди взрослых лиц связана с потреблением жиров и уровнем холестерина в плазме. Причины атеросклеротического поражения сосудов при этом закладываются еще в раннем возрасте. Например, среди молодых американцев, погибших во время корейской и вьетнамской войн, обнаружена высокая частота атеросклероза. Согласно результатам исследования Университета Джонса Гопкинса, риск ИБС у 30–40-летних мужчин зависит от уровня холестерина, который определялся у них в возрасте чуть старше 20 лет. В специальных исследованиях установлена достоверная корреляция между ранними атеросклеротическими изменениями, обнаруженными при аутопсии детей и лиц молодого возраста, и уровнями у них общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Большинство данных указывает на прямую зависимость ИБС у взрослых от уровня холестерина в детском возрасте. Поэтому снижение риска ИБС требует выявления и лечения детей с повышенным уровнем холестерина. У детей с уровнем холестерина выше 75-го перцентиля следует диагностировать гиперхолестеринемия и считать ее фактором риска развития сердечной патологии во взрослом возрасте. Многие специалисты к факторам риска ранней ИБС относят и гипертриглицеридемию, но ее роль менее отчетлива, чем роль гиперхолестеринемии.

Клинический эффект снижения уровня холестерина. Согласно многочисленным данным, снижение уровня холестерина в крови замедляет развитие ангиографических изменений, а иногда даже приводит к их регрессии. Сами по себе ангиографические различия между больными, получавшими и не получавшими лечение, как правило, весьма незначительны. Однако частота приступов стенокардии и инфарктов миокарда у леченных больных оказывается существенно меньшей, чем в контроле.

Снижение уровня холестерина значительно уменьшает и общую смертность. В разных исследованиях для снижения уровня холестерина применяли различные методы и средства, включая диету, никотиновую кислоту, секвестранты желчных кислот и даже наложение анастомозов между подвздошной и толстой кишкой. Наибольший эффект наблюдался при применении ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Статины оказывали существенное положительное влияние даже у лиц без выраженной гиперхолестеринемии.

О важности первичной профилактики ИБС свидетельствует тот факт, что уже первый инфаркт миокарда заканчивается смертью почти в 1/3 случаев. Проведенное в Осло исследование показало, что диета и отказ от курения снижают частоту смертельных и несмертельных инфарктов миокарда на 47%. В трех исследованиях по первичной профилактике ИБС, в которых применялись гиполипидемические средства (клофидрат, холестерин и гемфиброзил), наблюдали уменьшение смертности от инфарктов миокарда, но не от других причин. По данным западно-шотландского исследования, применение правастатина снижает смертность от инфарктов и общую смертность среди мужчин с гиперхолестеринемией, но не среди лиц с ИБС в анамнезе. Аналогичное исследование в штате Техас (США) показало, что применение ловастатина уменьшает частоту осложнений ИБС среди мужчин и женщин с умеренно повышенным уровнем общего холестерина, относительно низким уровнем холестерина ЛПНП и без исходных сердечно-сосудистых заболеваний (группа среднего риска). Все эти данные не оставляют сомнений в том, что медикаментозная терапия гиперхолестеринемии — безопасный и эффективный способ снижения частоты инфарктов миокарда среди взрослых лиц без ИБС в анамнезе.

Метаболизм и транспорт липопротеидов в плазме

Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в виде макромолекулярных комплексов, называемых *липопротеидами*; белковые компоненты этих комплексов носят название *апопротеинов (апо)*. Одни липопротеиды (хиломикроны) образуются из жиров пищи в стенке тонкой кишки, другие (липопротеиды очень низкой плотности — ЛПОНП) — в печени, а третьи (липопротеиды высокой плотности — ЛПВП) — и в печени, и в тонкой кишке, но созревают уже в самой крови, обмениваясь компонентами с другими липопротеидами крови или тканей.

Транспорт экзогенных (пищевых) липидов. Поступающие с пищей этерифицированные липиды гидролизуются кишечными и панкреатическими липазами; свободные жирные кислоты и холестерин в эпителии кишечника реэтерифицируются, превращаясь соответственно в триглицериды и эфиры холестерина. Вместе с фосфолипидами, свободным холестерином и апопротеинами (апоА-I,

апоА-IV и апоВ-48) эти вещества образуют хиломикроны (рис. 134.6), которые секретируются в лимфу и через грудной лимфатический проток попадают в кровь. В крови к хиломикронам присоединяются другие апопротеины (главным образом, апоЕ и некоторые формы апоС). Триглицериды, составляющие основную массу хиломикронов, гидролизуются липопротеидлипазой эндотелия капилляров, необходимым активатором которой служит апоС-II. Образующиеся в результате гидролиза свободные жирные кислоты поступают преимущественно в жировую ткань, где запасаются в виде триглицеридов, или в мышцы, где подвергаются β-окислению. После потери основной части триглицеридов липопротеидные частицы становятся меньше и плотнее и называются *остатками хиломикронов*. Сохраняя почти все эфиры холестерина, эти частицы передают ЛПВП некоторые из своих апопротеинов (апоС и апоА-I), в результате чего в них увеличивается содержание апоЕ. Далее они взаимодействуют с рецепторами апоЕ на мембране печеночных клеток и вместе с ними

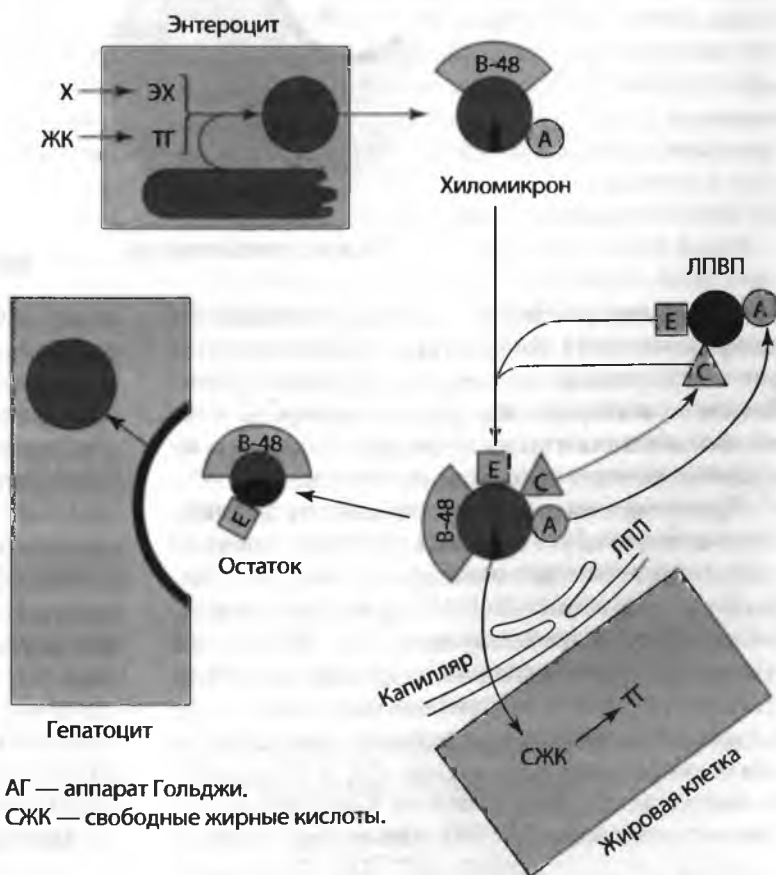


Рис. 134.6. Метаболизм хиломикронов в плазме человека. В слизистой оболочке кишечника жирные кислоты (ЖК) и холестерин (X) этерифицируются с образованием соответственно триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХ). Соединяясь с апоА и апоВ-48, они превращаются в хиломикрон, которые секретируются в кровь (ТГ — затемненные и ЭХ — темные участки). В эндотелии капилляров жировой ткани и мышц под действием липопротеидлипазы (ЛПЛ) хиломикроны теряют ТГ. Кроме того, они обмениваются апопротеинами с ЛПВП, отдавая им апоА и апоС и приобретая апоЕ. Образующиеся таким образом остатки хиломикронов поглощаются печенью через рецепторы апоЕ и распадаются в лизосомах (Havel R. J. Approach to the patients with hyperlipidemia. Med Clin North Amer 1982; 66: 319)

АГ — аппарат Гольджи.
СЖК — свободные жирные кислоты.

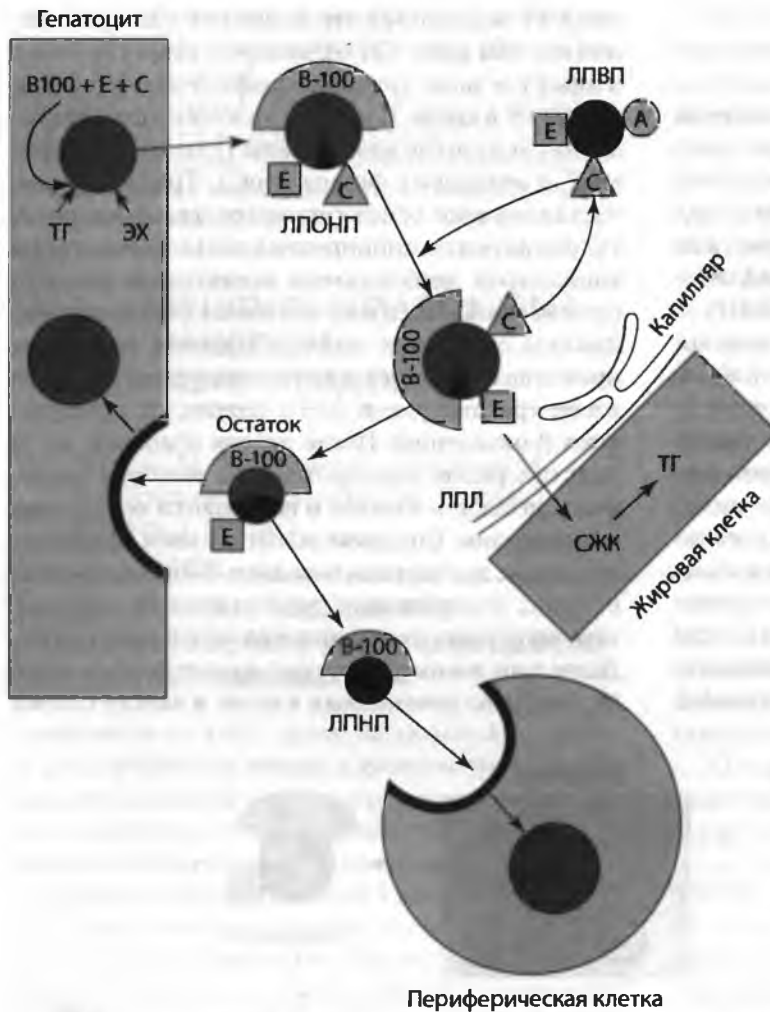


Рис. 134.7. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП в плазме человека. В печени триглицериды (ТГ) и эфиры холестерина (ЭХ) соединяются с apoB-100, apoC и apoE и секретируются в виде ЛПОНП (ТГ — затемненные и ЭХ — темные участки). Липопротеидлипаза (ЛПЛ) эндотелия капилляров жировой ткани и мышц гидролизует ТГ ЛПОНП. Образующиеся таким образом остатки ЛПОНП либо превращаются в ЛПНП и попадают в клетки периферических тканей через рецепторы ЛПНП, либо поглощаются печенью через соответствующие печеночные рецепторы (Havel R. J. Approach to the patients with hyperlipidemia. Med Clin North Amer 1982; 66: 319)

поступают внутрь клеток (этот процесс называется интернализацией). Именно таким образом холестерин пищи попадает в печень, где регулирует метаболизм холестерина. В норме хиломикроны и их остатки остаются в крови очень недолго, исчезая из плазмы уже через 12 ч после приема пищи.

Транспорт эндогенных липидов из печени.

Печень секретирует ЛПОНП, которые содержат свободный холестерин и его эфиры, триглицериды, фосфолипиды, а также apoB-100, разные формы apoC и apoE. Подобно хиломикронам, ЛПОНП в крови обмениваются апопротеинами с другими частицами и после гидролиза своих триглицеридов липопротеидлипазой поставляют свободные жирные кислоты для жировой ткани и мышц (рис. 134.7). В результате они также становятся меньше и плотнее, их называют остатками ЛПОНП, или липопротеидами промежуточной плотности (ЛППП). Некоторые

из них поглощаются клетками печени через рецептор apoE, тогда как другие превращаются в ЛПНП. Это превращение происходит при участии печеночной липазы, гидролизующей оставшиеся в ЛППП триглицериды и некоторые фосфолипиды. ЛПНП почти целиком состоят из эфиров холестерина и apoB-100. На мембране большинства клеток присутствуют рецепторы ЛПНП, которые распознают, связывают и интернализируют эти частицы внутри клетки. Таким образом ЛПНП доставляют холестерин во внепеченочные ткани, где он используется для построения мембран или синтеза стероидных гормонов. Уровень холестерина ЛПНП в плазме зависит главным образом от экспрессии рецептора ЛПНП клетками печени. Период полувыведения ЛПНП составляет 3–4 сут.

Липопротеиды высокой плотности и обратный транспорт холестерина. В отличие от хило-

микронов и ЛПОНП, которые поступают в кровь в виде зрелых частиц, секретлируемые печенью и тонкой кишкой ЛПВП представляют собой еще незрелые частицы, состоящие в основном из фосфолипидов и апопротеинов. Частицы, секретлируемые тонкой кишкой, богаты апоА-I и апоА-IV, тогда как те, которые секретлируются печенью, содержат преимущественно апоА-I и апоА-II. АпоА-I связывает свободный холестерин тканей. В этом процессе участвует АТФ-связывающий белок-переносчик А1 (АВСА1), локализованный в клетках и облегчающий переход свободного холестерина и фосфолипидов из клеток на апоА-I. В ЛПВП присутствует лецитинхолестерин-ацилтрансфераза, которая этерифицирует свободный холестерин. Эфиры холестерина ЛПВП избирательно захватываются печенью посредством специфического рецептора ЛПВП, называемого сквэнджер-рецептором класса В1. Эфиры холестерина ЛПВП могут также переноситься на ЛПОНП или ЛПНП особым белком — переносчиком эфиров холестерина и уже затем поглощаться печенью или поступать в периферические ткани. Таким образом, существует два пути, по которым ЛПВП возвращают извлеченный из тканей холестерин в печень. Этот процесс называют *обратным транспортом холестерина*. В печени холестерин ЛПВП либо превращается в желчные кислоты, либо прямо секретлируется в желчь.

Уровни липидов и липопротеидов в плазме

В табл. 134.4 приведены нормальные концентрации холестерина и триглицеридов в плазме от рождения и до 20 лет. В течение нескольких первых месяцев уровень холестерина возрастает в основном за счет изменения содержания ЛПНП. В последующие 15–20 лет концентрация общего холестерина мало изменяется; ее средний уровень колеблется в пределах 150–165 мг%. Средний уровень холестерина ЛПНП остается несколько ниже 100 мг%. Среднее содержание холестерина ЛПВП у мальчиков и девочек в раннем возрасте практически одинаково, но если у девочек оно остается стабильным, то у мальчиков после 10 лет существенно снижается до уровня, сохраняющегося в зрелом возрасте. Концентрация же триглицеридов в плазме у мальчиков и девочек, временно возрастая в течение первого года жизни, затем снижается до 50–60 мг%, а к 20 годам вновь

увеличивается примерно до 75 мг%. В ранние зрелые годы содержание холестерина в плазме возрастает почти исключительно за счет холестерина ЛПНП. В течение дальнейших 30 лет этот показатель у мужчин увеличивается быстрее, чем у женщин. В сочетании с меньшим уровнем холестерина ЛПВП это определяет гораздо больший риск атеросклеротического поражения сердца у мужчин (по крайней мере, до менопаузы у женщин). Поскольку уровень липидов с возрастом изменяется, при сравнении индивидуальных значений и их динамики целесообразнее ориентироваться не на абсолютные концентрации холестерина, а на процентильные показатели, соответствующие возрасту и полу.

Возрастная динамика холестерина в определенной степени зависит от его уровня в детском возрасте. Так, у молодых людей, имевших повышенный уровень холестерина в детстве, он тоже повышен, а у тех, у кого этот уровень в детстве был низким, он таким и остается. Однако возрастные показатели уровня холестерина сильно зависят и от многих других факторов: биологические особенности, методы определения и, как показывают проспективные исследования, образ жизни, масса тела, диета. Исследования среди взрослых лиц обнаруживают снижение распространенности гиперхолестеринемии, связанное, вероятно, с меньшим потреблением жира и использованием специальных диет. С другой стороны, увеличивается и распространенность ожирения, что может свести на нет эффект пропаганды здорового образа жизни.

Уровень холестерина у детей может быть умеренно повышенным в силу многих причин, как генетических, так и в результате вторичных гиперлипидемий (связанных с другими заболеваниями). Умеренному повышению уровня холестерина способствует и неправильное питание либо само по себе, либо на фоне каких-то предсуществующих факторов. Некоторые дети страдают хорошо известной семейной гиперлипидемией, но в большинстве случаев столь специфические синдромы отсутствуют. Кроме того, гиперлипидемия, хотя и увеличивает риск поражений сердца, но не всегда приводит к клиническим проявлениям ИБС.

Массовые обследования на гиперхолестеринемия

Согласно рекомендациям Экспертной группы по контролю уровня холестерина у детей и подростков

Таблица 134.4

Уровень холестерина и триглицеридов в плазме у детей и подростков. Средняя величина и процентиля

	Общие триглицериды (мг%)					Общий холестерин (мг%)					Холестерин ЛПНП (мг%)					Холестерин ЛПВП (мг%) ¹				
	5-й	Средняя	75-й	90-й	95-й	5-й	Средняя	75-й	90-й	95-й	5-й	Средняя	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	Средняя	95-й
Пуповинная кровь	14	34	—	—	84	42	68	—	—	100	17	29	—	—	50	13	—	—	35	60
1-4 года																				
Мальчики	29	56	88	85	99	114	155	170	19	203	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Девочки	34	64	74	95	112	112	156	173	188	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5-9 лет																				
Мальчики	28	52	58	70	85	125	155	168	183	189	63	93	103	117	129	38	42	49	56	74
Девочки	32	64	74	103	126	131	164	176	190	197	68	100	115	125	140	36	38	47	53	73
10-14 лет																				
Мальчики	33	63	74	94	111	124	160	173	188	202	64	97	109	122	132	37	40	46	55	74
Девочки	39	72	85	104	120	125	160	171	191	205	68	97	110	126	136	37	40	45	52	70
15-19 лет																				
Мальчики	38	78	88	125	143	118	153	168	183	191	62	94	109	123	130	30	34	39	46	63
Девочки	36	73	85	112	126	118	159	176	198	207	59	96	111	129	137	35	38	43	52	74

¹ Разные процентиля для холестерина ЛПВП.

Данные для пуповинной крови взяты из: Strong W. Atherosclerosis: its pediatric roots. In: Prevention of Coronary Heart Disease / N. Kaplan, J. Stamler (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1983. Все остальные данные взяты из: Lipid Research Clinics Population Studies Data Book, vol. 1. The prevalence study. NIH publication No. 80-1527. — Washington, DC: National Institute of Health, 1980.

Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии и Комитета по питанию ААП, определять уровень общего холестерина в плазме следует у всех детей, у родителей которых этот показатель превышает 240 мг%. Ответственность за обследование детей с неизвестным семейным анамнезом или тех, у кого в семейном анамнезе имеются другие факторы риска ИБС (ожирение, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, низкий уровень холестерина ЛПВП), возложена на врача-педиатра. Во избежание ошибочных результатов определять холестерин следует с помощью надежных методов в квалифицированных лабораториях.

Детям с уровнем холестерина ниже 170 мг% никакого специального лечения не требуется; нужно лишь соблюдать общие рекомендации и в 5-летнем возрасте снова определить уровень холестерина. Если уровень общего холестерина превышает 200 мг%, исследуют липидный профиль сыворотки крови натощак. Если уровень общего холестерина близок к верхней границе нормы (170–199 мг%), определение повторяют и полученные данные усредняют. Если усредненный показатель превышает 170 мг%, рекомендуется исследовать липидный профиль сыворотки крови. Экспертная группа рекомендовала проводить аналогичные исследования и у детей с семейным анамнезом ранней ИБС (до 55-летнего возраста у родителей или дедушек и бабушек). Следует выяснить, не лежит ли в основе гиперхолестеринемии у ребенка патология, наследуемая доминантным путем. Для этого необходимо исследовать липидный профиль у родителей и родственников первой степени.

Липидный профиль сыворотки (общий холестерин и холестерин ЛПВП, триглицериды и расчетный показатель уровня холестерина ЛПНП) исследуют после 12-часового голодания. Содержание холестерина ЛПОНП рассчитывают путем деления уровня триглицеридов на 5 (в плазме натощак отношение триглицеридов к холестерину в ЛПОНП составляет 5:1) Для расчета уровня холестерина ЛПНП используют следующее уравнение:

Холестерин ЛПНП = общий холестерин — [холестерин ЛПВП + (триглицериды : 5)].

Липидный профиль натощак позволяет более полно оценить состояние холестеринового обмена у ребенка и выработать план лечения (рис. 134.8). Надежное представление об уровне холестерина

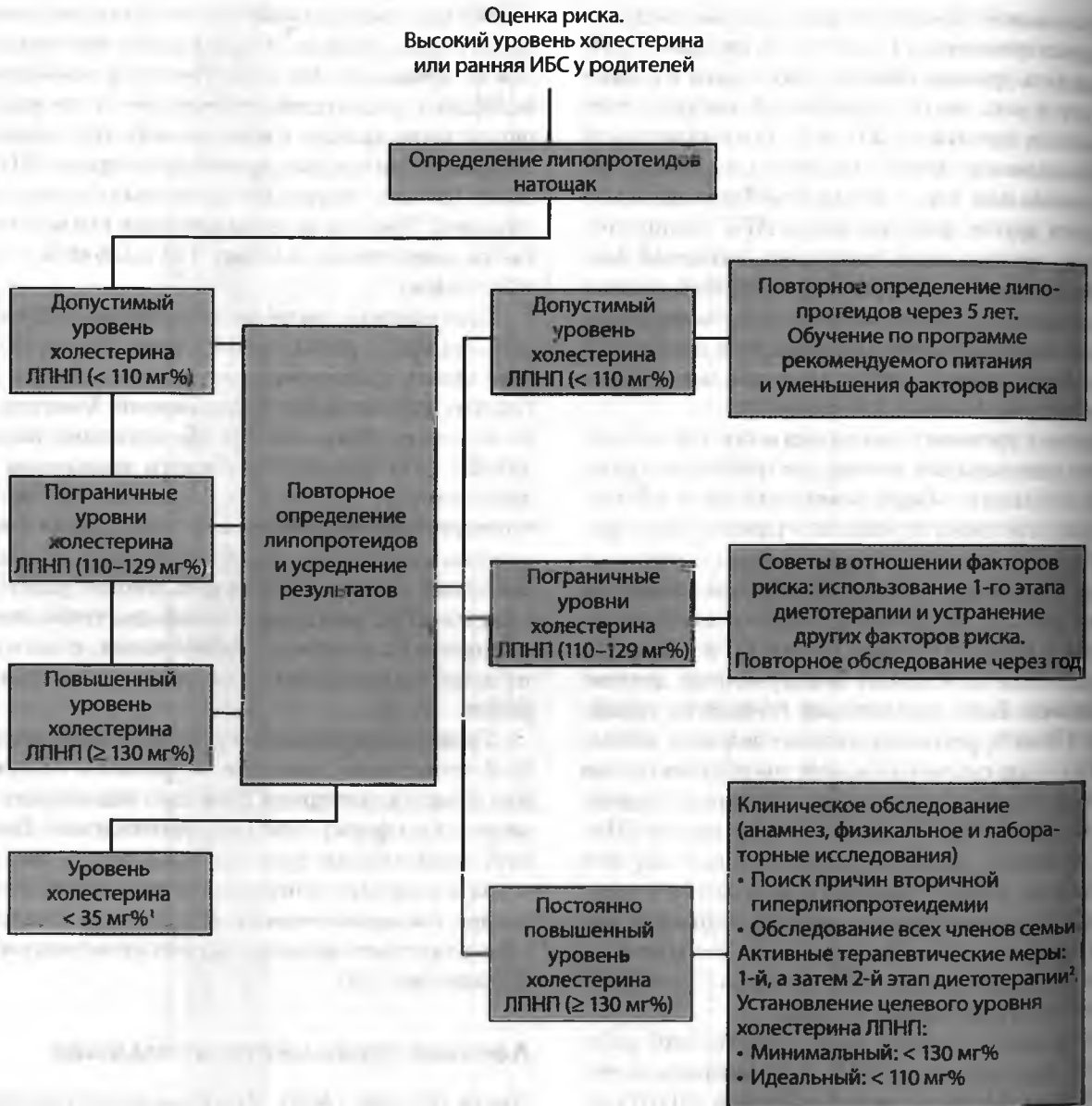
ЛПНП при таком способе расчета можно получить лишь в том случае, если содержание триглицеридов не превышает 400 мг%. Учитывая возможные колебания показателей, рекомендуется проводить определение дважды и использовать усредненные значения. При среднем уровне холестерина ЛПНП выше 130 мг% гиперхолестеринемию считают постоянной. Уровень холестерина ниже 110 мг% считается допустимым, а между 110 и 136 мг% — пограничным.

Приведенные выше рекомендации подвергались критике с разных точек зрения. Перегруженным практикующим врачам трудно следовать алгоритму предлагаемых исследований. Многократно показано также, что при обследовании только детей с отягощенным семейным анамнезом не диагностируется более 50% случаев гиперхолестеринемии. Многие родители не знают, какой у них уровень холестерина; еще труднее собрать полный семейный анамнез. Кроме того, многие родители с риском ИБС еще слишком молоды, чтобы иметь клинические симптомы заболевания, и поэтому их детей можно ошибочно исключить из группы риска.

Уровень триглицеридов у детей, превышающий 95-й перцентиль, даже при нормальном содержании общего холестерина, позволяет заподозрить генетическую форму гиперлиппротеидемии. Высокую концентрацию триглицеридов иногда находят и при вторичных гиперлиппротеидемиях, а также при так называемом метаболическом синдроме (гиперлиппротеидемия, инсулинорезистентность, повышенное АД).

Лечение гиперлиппротеидемии

Диета (см. рис. 134.8). При гиперхолестеринемии у детей старше 2 лет (средний уровень холестерина ЛПНП более 110 мг%) лечение лучше всего начинать с диеты. На долю жиров должно приходиться не более 30% всех потребляемых калорий, причем они должны поровну распределяться между жирами с насыщенными, моновенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами. Содержание холестерина не должно превышать 100 мг/1000 кал (максимум 300 мг/сут). Такая диета считается вполне достаточной и рекомендуется Американской кардиологической ассоциацией в качестве 1-го этапа диетотерапии. Комитет по питанию ААП одобрил эти рекомендации и установил нижнюю



- ¹ При низком уровне холестерина ЛПВП больным необходимо рекомендовать отказ от курения, переход на диету с низким содержанием насыщенных жиров, физические нагрузки и (при ожирении) снижение массы тела.
- ² Для больных в возрасте 10 лет и старше при уровне холестерина ЛПНП > 190 мг% (или > 160 мг% при наличии других факторов риска), если диетотерапия не позволяет достичь желаемой цели, можно использовать фармакотерапию.

Рис. 134.8. Схема классификации, обучения и наблюдения за детьми исходя из уровня холестерина ЛПНП (Williams C. L., Hayman L. L., Daniels S. R. et al. Cardiovascular health in childhood. Circulation 2002; 106: 143–60)

границу потребления жира — не менее 20% общей калорийности. Постепенный переход всех членов семьи старше 2 лет на эту здоровую диету помогает ребенку привыкнуть к ней. Минимальная цель за-

ключается в удержании концентрации холестерина на уровне ниже 130 мг%, а оптимальная — ниже 110 мг%. Если это не удается, переходят ко 2-му этапу диетотерапии (менее 7% калорий в виде насы-

енного жира и менее 66 мг холестерина/1000 кал; максимум 200 мг/сут).

Важно информировать членов семьи о том, что эффективность диетотерапии непостоянна и уровень холестерина ЛПНП, как правило, снижается не более, чем на 10–15%. Обычно на диету возлагаются слишком большие надежды, и умеренный результат может вызвать разочарование. Следует понять, что если даже начальный эффект диеты ограничен, здоровое питание — залог долголетия.

Специальные исследования доказали безопасность и эффективность диеты с низким содержанием жира для взрослых и детей с гиперхолестеринемией. Однако необходимо помнить, что эти рекомендации разработаны только для детей старше 2 лет. Слишком жесткие ограничения жира и холестерина в диете детей младшего возраста (и даже старше 2 лет) приводят к замедлению роста. Детям до 2-летнего возраста необходимо относительно больше калорий для поддержания их быстрого роста, и поэтому снижение содержания высококалорийных жиров в диете потребовало бы компенсации чересчур большим количеством низкокалорийной пищи. Кроме того, быстро развивающаяся ЦНС у детей младше 2 лет нуждается в жирах и жирорастворимых витаминах. Тем не менее специальные исследования показали, что разумное ограничение жиров в диете не сказывается на росте даже 6-месячных детей.

Любые модификации диеты детей, особенно маленьких, требуют квалифицированного подхода. Поскольку большинство педиатров не являются специалистами в этой области, необходимо обращаться к опытным детским диетологам. Планируя обследование на гиперхолестеринемии, врач должен предусмотреть участие такого специалиста в программе. Переводя ребенка на другую диету, нужно тщательно следить за его ростом и развитием и отменять рекомендации при любых отклонениях этих параметров от нормы. Важно также объяснить ребенку и членам его семьи, что гиперхолестеринемия — это всего лишь фактор риска, а не гарантия развития ИБС в будущем, подчеркивая возможность уменьшения степени этого риска.

Другие факторы диеты. Гипохолестеринемическим эффектом обладают пищевые волокна, особенно растворимые. Однако у детей, учитывая их повышенную потребность в калориях и питательных веществах, диету с большим содержанием волокон следует применять с осторожностью.

Мононенасыщенные жирные кислоты снижают уровень холестерина ЛПНП, одновременно сохраняя и даже повышая содержание холестерина ЛПВП, тогда высокое потребление полиненасыщенных жирных кислот обычно приводит к снижению уровня холестерина как ЛПНП, так и ЛПВП. Гидрогенизированные растительные масла (маргарины), по-видимому, увеличивают содержание холестерина ЛПНП в плазме. Вегетарианские диеты в силу малого количества жиров и холестерина и отсутствия белков животного происхождения значительно снижают уровень холестерина. Хотя безопасность таких диет для детей многократно доказана, главное — обеспечить растущий организм полноценным питанием. К некоторому снижению уровня холестерина ЛПНП у взрослых приводит потребление растительных станолов и стеролов 3 раза в сутки, но безопасность и эффективность этих соединений у детей неизвестна. Растительные масла и антиоксиданты практически не влияют на уровень холестерина, но снижают риск ИБС за счет других механизмов (рыбий жир применяют и при тяжелой гипертриглицеридемии). Однако поскольку эти вещества часто применяются в фармакологических дозах, их не следует специально назначать детям, пока не будут проведены дополнительные исследования. Можно только поощрять большое потребление содержащих антиоксиданты фруктов и овощей.

Другие подходы к лечению. Профилактика ранней ИБС должна быть направлена не только на снижение уровня холестерина, но и на другие факторы риска — отсутствие физических нагрузок, сидячий образ жизни, курение, артериальную гипертензию, ожирение и сахарный диабет. Дети с гиперлипопротеидемией особенно нуждаются в активном устранении таких факторов риска. Многие из них взаимосвязаны, и поэтому устранение одного может устранять и другие. Например, увеличение физической нагрузки уменьшает степень ожирения, а это, в свою очередь, ведет к снижению АД, уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов, а также риска сахарного диабета типа 2; одновременно увеличивается и содержание холестерина ЛПВП.

Медикаментозная терапия (см. рис. 134.8). Согласно рекомендациям Экспертной группы по лечению гиперлипопротеидемии у детей, медикаментозную терапию можно проводить только у детей старше 10 лет, у которых диета на протяжении 0,5–1 года не привела к снижению уровня хо-

лестерина ЛПНП ниже 190 мг%. Если же уровень холестерина на фоне диеты остается выше 160 мг%, то медикаментозная терапия возможна лишь при следующих условиях: а) наличие ранней ИБС в семейном анамнезе (до 55-летнего возраста) и б) сохранение у ребенка или подростка двух факторов риска или более (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, низкий уровень холестерина ЛПВП, ожирение, малоподвижность), несмотря на активные попытки их устранения. Следует подчеркнуть, что 3-я Экспертная группа Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии установила нижнюю границу холестерина ЛПНП для взрослых с одним или несколькими факторами риска ИБС на уровне 160 мг%. Основные состояния, подлежащие лечению, перечислены в табл. 134.5.

Лечение гиперхолестеринемии у детей часто начинают с использования секвестрантов желчных кислот (так называемых смол: холестирамина, колесевелама, колестипола). Эти средства снижают главным образом уровень холестерина ЛПНП. При содержании триглицеридов выше 300 мг% холестирамин нужно применять с осторожностью, так как он усиливает гипертриглицеридемию. Невсасывающиеся смолы прерывают кишечно-печеночный кругооборот желчных кислот, связывая их в кишечнике и ускоряя выведение с калом. В результате холестерин печени усиленно расходуется на синтез желчных кислот, что приводит к увеличению числа печеночных рецепторов ЛПНП (повышающая регуляция). Возрастает захват ЛПНП печенью, уровень холестерина ЛПНП в крови снижается. У детей с семейной гиперхолестерине-

Таблица 134.5

Первичные нарушения обмена липопротеидов, поддающиеся лечению диетой и лекарственными средствами

Болезнь	Механизмы	Осложнения	Лечение ¹
Семейная гипертриглицеридемия ²	Замедленное разрушение триглицеридов сыворотки крови из-за недостаточности ЛПЛ Усиленная секреция богатых триглицеридами ЛПОНП печенью	Панкреатит при концентрации триглицеридов > 2000 мг% (22,6 ммоль/л); низкий риск ИБС	Диета и снижение массы тела Фибраты Никотиновая кислота N-3 жирные кислоты Оксандролон
Семейная смешанная гиперлипотеидемия ²	Усиленная секреция апоВ-содержащих ЛПОНП печенью и их превращение в ЛПНП Накопление ЛПОНП и/или ЛПНП в зависимости от скорости их разрушения	ИБС, ППС, инсульт	Диета и снижение массы тела Статины Никотиновая кислота Фибраты ³
Болезнь накопления остатков липопротеидов (семейная дисбеталипопротеидемия)	Усиленная секреция ЛПНП Замедленное разрушение остатков липопротеидов при гомозиготности (ϵ_2/ϵ_2) или гетерозиготности (ϵ_2/ϵ_3 или ϵ_2/ϵ_4) по апоЕ ₂	ППС, ИБС, инсульт	Диета и снижение массы тела Фибраты ³ Никотиновая кислота Статины
Семейная или полигенная гиперхолестеринемия	Сниженная активность рецепторов ЛПНП Нарушение распознавания апоВ рецепторами ЛПНП из-за изменения его структуры	ИБС, иногда ППС, инсульт	Диета Статины Смолы, связывающие желчные кислоты Никотиновая кислота
Семейная гипоальфалипопротеидемия (синдром снижения ЛПВП) ⁴	Замедленное образование апоА-I, ускоренное его разрушение, повышенная активность БТЭХ или печеночной липазы	ИБС, ППС (может ассоциироваться с гипертриглицеридемией)	Физические нагрузки и снижение массы тела Никотиновая кислота Фибраты ³ Статины

Примечание: ЛПЛ — липопротеидлипаза; БТЭХ — белок — транспортер эфиров холестерина; ППС — поражение периферических сосудов.

¹ Порознь или в сочетании; последовательность перечисления способов и средств соответствует их значимости.

² Сахарный диабет значительно утяжеляет состояние.

³ Совместное применение фибратов и статинов увеличивает риск миопатии.

⁴ Для этого состояния характерна низкая концентрация холестерина ЛПВП.

Классификация R. H. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999; 341: 498–512.

мией и семейной смешанной гиперлипопротеидемией прием холестирамина снижает содержание холестерина ЛПНП на 10–32%. Однако дети отказываются длительно принимать этот препарат,

поскольку он обладает плохим вкусом и нарушает функции ЖКТ, вызывая тошноту, вздутие живота и запор. Одна упаковка содержит 4 г холестирамина и 5 г колестилола. Дозу подбирают в зависимо-

Таблица 134.6

Побочные эффекты гипوليлипемических средств

Препарат и локализация побочного эффекта	Эффект
Статины	
Кожа	Сыпь
Нервная система	Снижение концентрации внимания, нарушение сна, головная боль, периферическая невропатия
Печень	Гепатит, потеря аппетита, снижение массы тела, повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови в 2–3 раза выше верхней границы нормы
ЖКТ	Боль в животе, тошнота, понос
Мышцы	Боль в мышцах или слабость, миозит (обычно при повышении активности креатинкиназы в сыворотке крови > 1000 ЕД/л)
Иммунная система	Волчаночно-подобный синдром (ловастатин, симвастатин или флувастатин)
Связывание белков	Снижение связывания варфарина (ловастатин, симвастатин, флувастатин)
Смолы, связывающие желчные кислоты	
ЖКТ	Вздутие живота, тошнота, метеоризм, геморроидальные узлы, трещины заднего прохода, воспаление дивертикулов, у детей — снижение всасывания витамина D
Печень	Некоторое повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, усиливающееся при одновременном применении статинов
Обмен веществ	Повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови примерно на 10% (при гипертриглицеридемии еще больше)
Электролиты	Гиперхлоремический ацидоз у детей и больных с ХПН (холестирамин)
Лекарственные взаимодействия	Связывание варфарина, дигоксина, тиазидных диуретиков, тироксина, статинов
Никотиновая кислота	
Кожа	Приливы, сухость кожи, зуд, ихтиоз, acanthosis nigricans
Глаза	Конъюнктивит, кистозный отек зрительного пятна, отслойка сетчатки
Дыхательные пути	Заложенность носа
Сердце	Наджелудочковые аритмии
ЖКТ	Изжога, частый стул или понос
Печень	Некоторое повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, гепатит с тошнотой и утомляемостью
Мышцы	Миозит
Обмен веществ	Повышение уровня сахара в крови (примерно на 5%; при сахарном диабете еще больше), повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 10%
Фибраты	
Кожа	Сыпь
ЖКТ	Нарушение функции желудка, боль в животе (главным образом, от гемфиброзила), перенасыщенность желчи холестерином, возрастание частоты желчнокаменной болезни на 1–2%
Мочеполовая система	Эректильная дисфункция (главным образом, от клофибрата)
Мышцы	Миозит с нарушением функции почек
Белки плазмы	Нарушение связывания варфарина, требующее снижения его дозы примерно на 30%
Печень	Повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови

сти от тяжести гиперхолестеринемии и переносимости побочных эффектов. Обычно начинают с $1/2$ упаковки 2 раза в сутки перед едой, а далее при необходимости дозу через несколько недель увеличивают до переносимой. Некоторые переносят даже по 3 упаковки 2 раза в сутки. Колесевелам выпускается также в таблетках по 625 мг. Рекомендуется принимать по 4–7 таблеток в сутки.

Секвестранты желчных кислот — безопасные средства, не всасывающиеся в организме. Однако они нерастворимы, и их приходится размешивать в воде, что и неудобно, и невкусно. Многие поэтому предпочитают таблетки колесевелама. Кроме того, эти средства способны связывать и лекарственные вещества, препятствуя их всасыванию. Поэтому лекарства приходится принимать либо за 1 ч до, либо через 4 ч после приема секвестрантов. Ионообменные смолы препятствуют всасыванию и жирорастворимых витаминов, что определяет необходимость дополнительного приема последних (табл. 134.6).

Детям с тяжелой гиперхолестеринемией, которые плохо реагируют на секвестранты желчных кислот, назначают ингибиторы гидроксиметилглутарил (ГМГ)-КоА-редуктазы (статины). ГМГ-КоА-редуктаза катализирует скорость-лимитирующий этап биосинтеза холестерина, а ингибирование этого фермента тормозит синтез холестерина и вторично увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП. Канадское исследование по применению ловастатина у детей показало, что у мальчиков с семейной гиперхолестеринемией, получавших ловастатин в дозе 10–40 мг/сут, уровень холестерина ЛПНП снижался на 21–36%. За 8-недельный период наблюдений серьезных побочных эффектов выявлено не было. Статины разрушаются системой цитохрома P450, и вещества, ингибирующие или индуцирующие эту систему, могут соответственно повышать или снижать уровень (и эффект) статинов.

К возможным побочным эффектам статинов относятся расстройство ЖКТ, головная боль, нарушение сна, утомляемость, а также боль в мышцах или суставах (см. табл. 134.6). У взрослых при приеме некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в отдельных случаях развивались тяжелая миопатия и даже рабдомиолиз. Риск тяжелой миопатии возрастает при одновременном применении таких средств, как эритромицин, противогрибковые препараты, иммуносупрессоры, гемфиброзил и нико-

тиновая кислота. При назначении статинов необходимо следить за активностью печеночных трансаминаз, но у детей резкое ее повышение (в 3 раза превышающее норму) наблюдается редко. Тем не менее отдаленные эффекты статинов неизвестны, и поэтому перед их применением следует тщательно взвешивать все за и против. Особенную осторожность нужно проявлять при назначении этих препаратов девочкам с возможной беременностью, поскольку не исключено тератогенное действие статинов.

У взрослых часто применяют и никотиновую кислоту, но из-за побочных эффектов (горячие приливы, расстройства ЖКТ, токсическое действие на печень) детям она не показана. При необходимости медикаментозной терапии детей с гиперхолестеринемией следует направлять в специализированные учреждения.

При *гипертриглицеридемии* лекарственные средства используются у детей гораздо реже, чем у взрослых (см. табл. 134.5). Основой лечения детей в таких случаях служат диета, физические нагрузки и меры, направленные на снижение массы тела. Даже при грозящей осложнениями тяжелой гипертриглицеридемии у детей назначение медикаментозных средств должно быть согласовано со специалистом. Формальные рекомендации в отношении терапии гипертриглицеридемии у детей отсутствуют.

Вопросы безопасности. При любых изменениях диеты необходимо гарантировать ее достаточность и полноценность. Следует учитывать также возможные психосоциальные последствия отнесения ребенка в группу риска. Среди детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, направляемых в специализированное лечебное учреждение, такое «клеймо» не увеличивает частоты психосоциальных проблем. Показано, что после выявления гиперхолестеринемии у ребенка родители начинают внимательнее следить за его здоровьем.

В отдельных сообщениях отмечена связь между снижением уровня холестерина у взрослых и депрессией, попытками самоубийства, несчастными случаями и различными заболеваниями, в том числе раковыми. Такие связи выявляются далеко не всегда. Более того, имеются и противоположные сообщения (например, о зависимости некоторых видов рака от диет с большим содержанием жиров). Учитывая тот факт, что для снижения уровня холестерина часто используется не только

диета, но и лекарственные средства, нельзя исключать, что именно они являются причиной отрицательных последствий лечения. Снижение общей смертности, доказанное тщательно контролируемые исследованиями по применению статинов, свидетельствует о безопасности и эффективности мер, направленных на уменьшение уровня холестерина. Данные, полученные в тех странах, где средний уровень холестерина у населения ниже, чем в США, также не позволяют говорить о зависимости между низким его уровнем и высокой общей смертностью.

Вторичные гиперлипопротеидемии. Гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия у детей чаще всего являются вторичными, т. е. связанными либо с экзогенными факторами, либо с другими заболеваниями. Например, главной причиной повышенного уровня триглицеридов в плазме крови является ожирение и после снижения массы тела уровень триглицеридов (а часто и холестерина) приходит в норму.

Гиперлипопротеидемией у детей сопровождаются гипотиреоз, сахарный диабет, нефротический синдром, ХПН, болезни накопления (гликогеноз, болезнь Тея–Сакса, болезнь Ниманна–Пика), врожденная атрезия желчных путей и другие формы холестаза, гепатит, нервная анорексия и СКВ. У подростков причиной гиперлипопротеидемии может быть потребление алкоголя. Пероральные контрацептивы, как правило, увеличивают уровень триглицеридов и в той или иной степени изменяют содержание холестерина ЛПНП и ЛПВП. К другим средствам, повышающим уровень триглицеридов, относятся 13-*цис*-ретиновая кислота (изотретиноин или акутан), тиазидные диуретики, стероиды, ингибиторы ВИЧ-протеазы, иммуносупрессоры и некоторые β -блокаторы. Лечение вторичных гиперлипопротеидемий сводится прежде всего к устранению основного заболевания и отмене перечисленных средств. Если повышенный уровень липидов сохраняется, следует предположить одну из форм первичной гиперлипопротеидемии и начать соответствующее лечение.

Первичные (наследственные) нарушения липидного обмена

Гиперлипопротеидемия обнаруживается примерно в $\frac{1}{3}$ случаев первого инфаркта миокарда, развивается до 50 лет у мужчин и до 60 лет у женщин,

и в 50% таких случаев имеют место наследственные нарушения обмена липопротеидов. Исходя из повышения в плазме уровня липопротеидов того или иного вида, Фредриксон и Леви предложили классификацию, способствующую более точной диагностике и лечению гиперлипопротеидемий. Так, при гиперлипопротеидемии типа I увеличено содержание хиломикрон, типа IIa — содержание ЛПНП, типа IIb — содержание ЛПНП и ЛПОНП, типа III — содержание хиломикрон и остатков ЛПОНП, типа IV — содержание ЛПОНП и типа V — содержание ЛПОНП и хиломикрон. Эта классификация вовсе не означает, что в основе разных типов гиперлипопротеидемий лежат специфические генетические дефекты. По мере выяснения молекулярных причин различных генетических нарушений обмена липопротеидов (см. табл. 134.5) классификация Фредриксона теряет свое значение и иногда даже вводит в заблуждение. Однако она все еще широко используется, и врачи должны быть знакомы с ней.

Гиперхолестеринемия при нормальном уровне триглицеридов (менее 100 мг%)

Повышенный уровень холестерина на фоне нормального содержания триглицеридов в плазме свидетельствует, как правило, о повышенной концентрации ЛПНП без одновременного возрастания уровня хиломикрон или ЛПОНП. Главную роль в регуляции уровня холестерина ЛПНП в плазме играют рецепторы ЛПНП, и поэтому основные причины наследственного повышения холестерина ЛПНП кроются в нарушении рецепции этих частиц: при семейной гиперхолестеринемии имеются мутации гена, кодирующего рецептор ЛПНП, а при семейном дефекте апоВ — мутации гена, кодирующего связывающийся с рецептором участок этого апопротеина.

Семейная гиперхолестеринемия. Мутации гена, кодирующего рецептор ЛПНП, сказываются либо на синтезе рецептора (что приводит к меньшей его экспрессии на поверхности клеток), либо на его способности связывать ЛПНП и переносить их внутрь клетки. Повышение уровня холестерина ЛПНП в плазме имеет множество отрицательных последствий, включая преждевременный атеросклероз сосудов сердца. Описано более 600 различных мутаций гена рецептора ЛПНП. К сохранению ЛПНП в крови (см. рис. 134.7) приводит полное отсутствие рецептора, нарушение его транспор-

та, связывающей способности, интернализации и рециклизации рецептора. Семейная гиперхолестеринемия представляет собой аутосомно-доминантное заболевание; уровень холестерина повышен и у гетерозигот, но особенно сильно — у гомозигот. Присутствие одного мутантного аллеля снижает число нормальных рецепторов ЛПНП лишь в 2 раза, тогда как при двух мутантных аллелях функция рецепторов резко нарушается или полностью отсутствует. Между гетерозиготной и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией существуют важные клинические различия.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. Частота гетерозиготной гиперхолестеринемии в мире составляет 1:500, т. е. она является одной из наиболее частых патологий, обусловленных дефектом одиночного гена. Для нее характерно повышение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне нормального содержания триглицеридов и наличие гиперхолестеринемии или преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе. Диагностическое значение имеют сухожильные ксантомы, хотя их отсутствие не исключает диагноз, особенно у детей. Такие ксантомы легко обнаруживаются на ахилловых сухожилиях, которые утолщаются и приобретают бугристость. Воспаление ахилловых сухожилий у детей должно вызывать подозрение на семейную гиперхолестеринемию и требует определения уровня холестерина в плазме. Другая частая локализация ксантом — сухожилия разгибателей пальцев на тыльной стороне ладоней. У взрослых с гетерозиготной гиперхолестеринемией часто появляются кольцеобразные помутнения на периферии роговицы (роговичные дуги). общепринятых клинических критериев диагноза гетерозиготной гиперхолестеринемии не существует.

Гетерозиготная гиперхолестеринемия является важнейшим фактором риска ранних сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ИБС. Поэтому это состояние необходимо выявлять еще в детском возрасте и принимать все меры к снижению уровня холестерина. *Лечение* следует начинать с 1-го этапа диетотерапии и при необходимости переходить ко 2-му ее этапу. Диетотерапия снижает уровень холестерина ЛПНП, но редко полностью нормализует его. Большинство больных нуждаются в безопасных и эффективных методах медикаментозной гиполипидемической терапии (см. рис. 134.8).

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия обусловлена присутствием двух мутантных аллелей гена рецептора ЛПНП, вследствие чего рецепторы практически отсутствуют и распад ЛПНП резко нарушается. Это состояние встречается с частотой примерно 1:1 000 000 и характеризуется гораздо более тяжелыми клиническими проявлениями, чем гетерозиготный вариант патологии. По уровню холестерина ЛПНП и числу активных рецепторов этих частиц в культуре кожных фибробластов больных с гомозиготной гиперхолестеринемией можно разделить на две группы. У больных с «отсутствием» рецепторов их активность составляет менее 2% от нормы, а уровень холестерина ЛПНП особенно высок. У больных же с «дефектными» рецепторами их активность колеблется в пределах 2–25% от нормы, а уровень холестерина ЛПНП несколько ниже. Прогноз для больных второй группы лучше, и некоторым из них помогает медикаментозная терапия. Разные клинические фенотипы гомозиготной гиперхолестеринемии обусловлены разными мутациями гена рецептора ЛПНП.

При гомозиготной гиперхолестеринемии уже в детстве появляются кожные ксантомы на кистях, запястьях, локтях, коленях, пятках или ягодицах. У некоторых больных в позднем детском или подростковом возрасте вместо кожных ксантом развиваются сухожильные ксантомы, поражающие локти, колени или ахилловы сухожилия. Отсутствие ксантом не исключает диагноз. Иногда можно заметить роговичные дуги. Уровень общего холестерина обычно превышает 500 мг% и может достигать 1200 мг%. Основное осложнение гомозиготной гиперхолестеринемии — быстрое развитие атеросклероза, который может проявляться клинически уже в детском возрасте. Симптомы поражения сосудов обычно возникают еще до полового созревания, но могут быть атипичными или ребенок просто не говорит о них; смерть часто наступает внезапно. Больные с «отсутствием» рецепторов ЛПНП без лечения редко живут больше 20 лет. У больных с «дефектными» рецепторами прогноз лучше, но к 30 годам, а часто и раньше обязательно возникают клинические проявления атеросклероза сосудов.

Независимо от наличия кожных или сухожильных ксантом гомозиготную гиперхолестеринемию следует подозревать у каждого ребенка, у которого на фоне нормального содержания триглицеридов

уровень общего холестерина превышает 500 мг%. В таких случаях нужно обследовать на гиперхолестеринемию родителей и других родственников больного. Необходимо исключать обструктивную болезнь печени и нефротический синдром. *Диагноз* устанавливают на основании клинических проявлений, но для его подтверждения больных следует направлять в специализированные центры, где проводят биопсию кожи и определяют активность рецепторов ЛПНП в культуре кожных фибробластов. В таких центрах дают и лечебные рекомендации.

Некоторый положительный эффект у больных с «дефектными» рецепторами оказывают статины вместе с секвестрантами желчных кислот. Наиболее эффективным способом является трансплантация печени, но такая операция опасна и, кроме того, после нее необходима постоянная иммуносупрессия. В настоящее время метод выбора при лечении гомозиготной гиперхолестеринемии — плазмаферез, который приводит к исчезновению ксантом и замедляет развитие атеросклероза. Возраст, в котором нужно начинать плазмаферез, не установлен. У маленьких детей нелегко попасть в вену, а центральный катетер может инфицироваться, что особенно опасно, так как при этом часто нарушается кровоток в области аортального клапана. Поэтому плазмаферез следует отложить до примерно 5-летнего возраста (за исключением случаев с явными признаками атеросклероза).

В 5 случаях гомозиготной семейной гиперхолестеринемии использовали метод генной терапии (ведение гена рецептора ЛПНП в собственные гепатоциты с последующей их реимплантацией). Через 4 мес. у всех больных в биоптатах печени была отмечена экспрессия рецепторов. У 2 больных уровень холестерина ЛПНП снизился соответственно на 17 и 22%, но у остальных не изменился.

Семейный дефект апопротеина В-100. Семейный дефект апоВ-100 характеризуется повышенным уровнем холестерина ЛПНП, нормальным содержанием триглицеридов, возможным появлением сухожильных ксантом и возрастанием риска раннего атеросклероза. По клиническим проявлениям это состояние напоминает гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию, но в его основе лежат другие мутации: изменяется связывающий домен апоВ-100, что препятствует взаимодействию этого лиганда с рецептором ЛПНП и замедляет извлечение ЛПНП из крови. Самая частая мутация приводит к замене глутамина на аргинин в положе-

нии апоВ 3500. Найдены и другие мутации, препятствующие связыванию апоВ с рецептором ЛПНП. Семейный дефект апоВ наследуется как доминантный признак, в Европе и Северной Америке встречается с частотой примерно 1:700. В специализированных лабораториях можно подтвердить наличие мутаций, нарушающих структуру апоВ, но особой необходимости в молекулярной диагностике нет, так как лечение в этих случаях не отличается от такового при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Ситостеролемиа. При этой редкой аутосомно-рецессивной патологии усиливается всасывание растительных стеролов (ситостерола и холестанаола) в кишечнике, они накапливаются в тканях. В основе ситостеролемии лежат мутации, меняющие структуру одного из двух АТФ-связывающих белков-переносчиков — АВСГ5 и АВСГ8. Эти белки, выполняющие функцию транспортеров в кишечнике и печени, по-видимому, с одной стороны, ограничивают всасывание растительных стеролов и холестерина в кишечнике, а с другой — способствуют их экскреции с желчью.

Подобно гомозиготной или тяжелой форме гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, ситостеролемиа проявляется выраженной гиперхолестеринемией, ранним атеросклерозом и сухожильными ксантомами. Наличие таких признаков требует дифференциальной диагностики. При ситостеролемии часто эффективны секвестранты желчных кислот, но не ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Больных с подозрением на ситостеролемию следует направлять в специализированные центры.

Полигенная гиперхолестеринемия. В основе большинства форм гиперхолестеринемии лежит сложное взаимодействие нескольких генетических факторов и факторов окружающей среды, а не дефект какого-то одного гена. В зависимости от содержания жиров в диете генетические различия в процессах всасывания и синтеза холестерина или скорости синтеза желчных кислот могут определять разный уровень холестерина у разных людей. Для полигенной гиперхолестеринемии характерно повышенное содержание и холестерина, и триглицеридов. Уровень холестерина ЛПНП обычно не столь высок, как при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и семейном дефекте апоВ; отсутствуют и сухожильные ксантомы. Если при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии,

семейном дефекте апоВ и семейной смешанной гиперлипопротеидемии нарушения липидного обмена обнаруживаются примерно у 50% родственников больного, то в случае полигенной гиперхолестеринемии повышенный уровень холестерина выявляется у меньшего числа родственников первой степени. *Лечение* больных с полигенной гиперхолестеринемией основано на тех же принципах, что и любых больных с повышенным уровнем холестерина в плазме.

Гиперхолестеринемия при умеренно повышенном уровне триглицеридов (100–1000 мг%)

При уровне триглицеридов выше 1000 мг% главным осложнением является острый панкреатит (см. ниже). Если же этот уровень находится в пределах 100–1000 мг%, то главную опасность представляют атеросклероз сосудов и ИБС. Такое повышение уровня триглицеридов характерно прежде всего для семейной смешанной гиперлипопротеидемии, семейной дисбеталипопротеидемии (гиперлипопротеидемии типа III) и семейной триглицеридемии (гиперлипопротеидемии типа IV). Перечисленные состояния необходимо различать, поскольку при семейных дисбеталипопротеидемии и смешанной гиперлипопротеидемии риск раннего атеросклероза определенно повышен, тогда как при семейной гипертриглицеридемии это не обязательно.

Семейная смешанная гиперлипопротеидемия. Это первичное нарушение липидного обмена встречается среди взрослых лиц с частотой 1:200 и выявляется примерно у 20% больных с ИБС, развившейся в возрасте до 60 лет. При семейной смешанной гиперлипопротеидемии обычно выявляют умеренное снижение уровня холестерина ЛПВП, повышенное содержание триглицеридов натощак и/или умеренное повышение уровня общего холестерина. Этот синдром наследуется как доминантный признак, и у родственников первой степени со стороны либо отца, либо матери обнаруживается гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или то и другое вместе; в семейном анамнезе часто можно выявить раннюю ИБС. Гиперлипопротеидемия обычно выражена не слишком резко, и ее характер у одного и того же больного в разное время может быть различным. Ксантомы, как правило, отсутствуют. Часто наблюдаются ожирение по мужскому типу, нарушение толерантности к глюкозе, гипе-

ринсулинемия и повышение АД, но эти признаки не имеют диагностического значения.

Семейную смешанную гиперлипопротеидемию обычно выявляют у взрослых лиц, но ее можно обнаружить и у детей. В семьях с больным ребенком гиперлипопротеидемия обнаруживается у 50% братьев или сестер, что соответствует доминантной передаче признака. Наблюдалась также корреляция уровня триглицеридов в плазме с возрастом и массой тела больного ребенка, свидетельствующая о постепенном развитии гиперлипопротеидемии. Семейная гиперлипопротеидемия выявляется не менее чем в 0,5% случаев нарушения липидного обмена у детей.

Молекулярная основа этой патологии неизвестна. Исследования у тщательно подобранных больных часто обнаруживают повышенное образование ЛПОНП, ЛПНП или тех и других вместе. Предполагается, что некоторые больные с таким фенотипом представляют собой гетерозиготы по недостаточности липопротеидлипазы, но мутации гена этого фермента вряд ли являются основной причиной данной патологии. У многих семей с больным ребенком выявлен вариант аллеля гена, влияющего на уровень апоВ, но функция этого гена неизвестна. Связь между семейной смешанной гиперлипопротеидемией и структурой генного локуса апоВ отсутствует. Фенотип этой патологии определяется, по-видимому, дефектом не одного, а нескольких генов.

Диагноз устанавливают при наличии смешанной гиперлипопротеидемии, когда уровень триглицеридов и холестерина натощак превышает 90-й перцентиль, особенно на фоне сниженного содержания холестерина ЛПВП и отсутствия причин вторичной гиперлипопротеидемии. У некоторых членов семьи больного может быть повышен только уровень холестерина ЛПНП. Формально для диагноза семейной смешанной гиперлипопротеидемии требуются доказательства наличия дислипопротеидемии, по меньшей мере, у двух родственников первой степени. Необходимо с помощью соответствующих исследований исключить семейную дисбеталипопротеидемию. Повышенный уровень апоВ (обычно превышающий 90-й перцентиль для данного возраста) указывает на увеличенное содержание «мелких» ЛПНП и подтверждает диагноз. Синдром повышенного уровня апоВ при нормальном содержании липидов в плазме, называемый *гиперапоБемией*, является,

вероятно, разновидностью семейной смешанной гиперлипопротеидемии.

Несмотря на довольно умеренное повышение уровня липидов в плазме, риск преждевременного поражения сердца при этой патологии возрастает. Поэтому ее необходимо выявлять еще в детском возрасте и начать *лечение* в соответствии с 1-м и 2-м этапами рекомендованной диетотерапии. Диетотерапия снижает уровень холестерина ЛПНП на 10–15%, но до 130 мг% он снижается менее чем в 50% случаев и еще реже падает до 110%. Если диетотерапия не дает желаемого результата, можно прибегнуть к медикаментозному лечению. Снижение холестерина ЛПНП на фоне диетотерапии часто сопровождается некоторым повышением содержания триглицеридов, но по понятным причинам это не столь важно.

Семейная дисбеталипопротеидемия (гиперлипопротеидемия типа III). Эта патология обычно *клинически проявляется* в зрелом возрасте (ксантомы, ранний атеросклероз или бессимптомная гиперлипопротеидемия, выявляемая при случайном обследовании), но и у детей может появляться странная сыпь. Ксантомы бывают двух видов. Бугорчато-эруптивные ксантомы вначале имеют вид скоплений мелких папул на локтях, коленях или ягодицах; затем эти папулы образуют целые гроздьи. Ладонные ксантомы проявляются оранжево-желтым окрашиванием складок ладоней и запястий. Диагностическое значение имеет характер гиперлипопротеидемии. Обычно повышено содержание в плазме и триглицеридов и холестерина, причем в отличие от других нарушений липидного обмена уровень холестерина и триглицеридов часто возрастает примерно в одинаковой степени. Кроме того, содержание холестерина ЛПВП нередко остается нормальным, тогда как для остальных форм гипертриглицеридемии характерно его снижение. Тяжесть гиперлипопротеидемии зависит от наличия других нарушений обмена веществ и каких-то иных факторов.

В основе семейной дисбеталипопротеидемии лежат мутации гена апоЕ. АпоЕ содержится в хиломикронах и остатках ЛПОНП и, связываясь с печеночными рецепторами, опосредует удаление этих частиц из плазмы. Дефектный апоЕ теряет способность взаимодействовать со своими рецепторами, что приводит к накоплению хиломикронов и остатков ЛПОНП в плазме. Наиболее частая форма семейной дисбеталипопротеидемии

связана с распространенным полиморфизмом гена апоЕ. Нормальный ген апоЕ называют апоЕ3, но существует и аллель апоЕ2, встречающийся с частотой примерно 7%. Белок апоЕ2, отличающийся от апоЕ3 одной аминокислотой, плохо связывается рецепторами липопротеидов, в силу чего хиломикроны и остатки ЛПОНП медленно удаляются из крови. Наиболее частой причиной семейной дисбеталипопротеидемии является гомозиготность по апоЕ2 (генотип E2/E2). Однако у большинства людей с таким генотипом семейная дисбеталипопротеидемия отсутствует. Ее проявления зависят, очевидно, от дополнительных факторов. Так, у детей с семейной дисбеталипопротеидемией помимо генотипа E2/E2 обычно находят сахарный диабет, гипотиреоз или болезни почек. У многих взрослых лиц с семейной дисбеталипопротеидемией выявляется только генотип E2/E2, а явные провоцирующие факторы отсутствуют. Другой частый аллель апоЕ — апоЕ4 — встречается примерно у 14% людей и не ассоциирован с семейной дисбеталипопротеидемией. Последняя может быть следствием и более редких мутаций гена апоЕ. Обычно такие мутации сильнее сказываются на способности белка апоЕ взаимодействовать с рецептором липопротеидов и сопровождаются более тяжелой гиперлипопротеидемией, которая чаще проявляется в детском возрасте. Нередко для развития семейной дисбеталипопротеидемии достаточно наследования лишь одного мутантного аллеля, заболевание в таких случаях носит название *доминантной гиперлипопротеидемии типа III*.

Лабораторную *диагностику* обычно проводят с помощью электрофореза липопротеидов, при котором из-за присутствия остатков этих частиц обнаруживается широкая β -полоса. Второй (и лучший) метод, используемый в специализированных лабораториях, позволяет количественно оценить β -фракцию путем разделения липопротеидов ультрацентрифугированием плазмы. Поскольку при семейной дисбеталипопротеидемии увеличено количество остатков ЛПОНП, которые обогатены холестерином, то соотношение холестерин/триглицериды в этих частицах больше 0,3 подтверждает диагноз. Наконец, при подозрении на семейную дисбеталипопротеидемию можно исследовать белки плазмы (фенотип апоЕ) или ДНК (генотип апоЕ). Обнаружение фенотипа или генотипа E2/E2 подтверждает диагноз.

Семейная дисбеталипопротеидемия часто поддается лечению диетой. Снижение массы тела (до соответствующей росту) вместе с диетотерапией 1-го этапа нередко приводит к нормализации уровня липидов в плазме. Важнейшее значение имеет полный отказ от алкоголя. Опыт использования лекарственных средств у детей с семейной дисбеталипопротеидемией еще слишком мал, но у взрослых с этой патологией фибраты, никотиновая кислота и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы достаточно эффективны. Иногда эти средства приходится сочетать.

Семейная гипертриглицеридемия. Семейная гипертриглицеридемия встречается с частотой 1:500 и характеризуется умеренным повышением уровня триглицеридов в плазме. Гиперхолестеринемия, как правило, отсутствует. В отличие от семейной смешанной гиперлипопротеидемии, это состояние обычно не ассоциируется с повышенным риском ранней ИБС и часто обнаруживается при случайном исследовании крови. Уровень триглицеридов находится в пределах 250–1000 мг%; содержание общего холестерина нормально или лишь слегка увеличено, а уровень холестерина ЛПВП обычно снижен. Семейная гипертриглицеридемия наследуется по аутосомно-доминантному типу, но не всегда проявляется в детском возрасте. Молекулярная причина неизвестна. Метаболические дефекты, по-видимому, гетерогенны, но, по всей вероятности, связаны с нарушением катаболизма богатых триглицеридами липопротеидов. У некоторых больных находили повышенную продукцию ЛПОНП печенью. Не исключено, что в отдельных случаях механизмы распада ЛПОНП или хиломикрон (или тех и других вместе) не нарушены, но просто не справляются с образующимся количеством этих частиц, что и приводит к гипертриглицеридемии. В основе данного синдрома может лежать генетически запрограммированная избыточная продукция апоС-III, но это еще предстоит доказать. Потребление большого количества жиров или простых углеводов, сидячий образ жизни, ожирение, инсулинорезистентность, эстрогены и злоупотребление алкоголем — все это увеличивает степень гипертриглицеридемии.

Предположительный диагноз устанавливают на основании повышенного уровня триглицеридов (выше 90-го перцентиля) на фоне нормального или лишь слегка повышенного содержания холе-

стерина в плазме (ниже 90-го перцентиля). Важно доказать наличие триглицеридемии, по меньшей мере, у одного родственника первой степени. Не менее важно исключить причины вторичной триглицеридемии. Семейную гипертриглицеридемию следует отличать от семейной дисбеталипопротеидемии (гиперлипопротеидемии типа III) и семейной смешанной гиперлипопротеидемии. В последних случаях отношение холестерин/триглицериды в плазме обычно выше, чем при семейной триглицеридемии.

Детям до 2-летнего возраста, как правило, помогают снижение массы тела и диетотерапия 1-го этапа. Иногда приходится еще больше изменять соотношение углеводов и жиров в диете. Необходимо запретить прием алкоголя. При сахарном диабете принимают активные меры для его компенсации. Гиполипидемическая медикаментозная терапия у детей проводится лишь в крайних случаях. Альтернативой лекарственным средствам может служить рыбий жир, хотя безопасность его длительного применения у детей не доказана.

Недостаточность печеночной липазы. Этот редкий дефект наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Печеночная липаза гидролизует триглицериды и фосфолипиды в остатках ЛПОНП и ЛППП и способствует их превращению в ЛПНП. При генетической недостаточности печеночной липазы метаболизм этих частиц нарушается и возникает смешанная липопротеидемия с накоплением в плазме остатков липопротеидов. Печеночная липаза гидролизует и триглицериды ЛПВП, несколько увеличивая содержание холестерина в них. В результате в плазме возрастает уровень триглицеридов и холестерина, но содержание холестерина ЛПВП не снижается, а остается нормальным или слегка повышается. Эти сдвиги и позволяют установить предварительный диагноз. Семейную дисбеталипопротеидемию исключают, определяя фенотип или генотип апоЕ. В специализированных лабораториях можно исследовать активность печеночной липазы в плазме после введения гепарина. Связь между недостаточностью этого фермента и атеросклерозом не доказана, но, тем не менее, гиперлипопротеидемию необходимо лечить теми же методами, которые используются при семейной дисбеталипопротеидемии. При гипотиреозе, ХПН и поражениях печени обычно наблюдается приобретенная (как правило, частичная) недостаточность печеночной липазы.

Гиперхолестеринемия при резко повышенном уровне триглицеридов (более 1000 мг%)

Выраженная гиперхиломикронемия у детей, при которой уровень триглицеридов в плазме натошак превышает 1000 мг%, указывает на генетическую патологию. В некоторых случаях она отягощена сопутствующими заболеваниями, гормональными или средовыми факторами. Главное осложнение тяжелой гипертриглицеридемии — острый панкреатит. Поэтому прежде всего необходимо снизить уровень триглицеридов, чтобы предотвратить развитие этого опасного состояния. Иногда тяжелая гипертриглицеридемия способствует раннему атеросклерозу и ИБС, что требует поддержания концентрации триглицеридов существенно ниже порогового для острого панкреатита уровня в 1000 мг%.

Семейный синдром хиломикронемии: недостаточность липопротеидлипазы и дефицит апопротеина С-II. Синдром семейной хиломикронемии проявляется в детском возрасте острым панкреатитом на фоне уровня триглицеридов в плазме выше 1000 мг%. В анамнезе отмечают повторные приступы боли в животе, которые можно отнести на счет почечной колики. Значительное повышение уровня триглицеридов иногда протекает скрыто и обнаруживается лишь случайно по молочному виду плазмы. При осмотре находят эруптивные ксантомы (обильные мелкие папулы на ягодицах и спине). На тяжелую триглицеридемию указывает липидная инфильтрация сосудов сетчатки. Часто обнаруживается гепатоспленомегалия вследствие захвата хиломикронов клетками ретикулоэндотелиальной системы. Ранний атеросклероз для данной патологии не характерен.

В основе семейного синдрома хиломикронемии могут лежать два разных генетических дефекта: недостаточность липопротеидлипазы и дефицит апоС-II. Гидролиз содержащихся в хиломикронах триглицеридов требует участия липопротеидлипазы капиллярного ложа тканей, а апоС-II служит активатором этого фермента. Мутации гена липопротеидлипазы или гена апоС-II тормозят гидролиз триглицеридов, обуславливая гиперхиломикронемию. Синдром наследуется как аутосомно-рецессивный признак, т. е. для его проявления необходимо присутствие обоих дефектных аллелей генов липопротеидлипазы или апоС-II. Поэтому

у родителей больного ребенка уровень триглицеридов нормален или близок к норме, тяжелая гиперлипопротеидемия в семейном анамнезе обычно отсутствует. Дефекты того и другого гена встречаются редко, но недостаточность липопротеидлипазы все же несколько чаще (примерно 1:1 000 000).

Диагноз семейного синдрома хиломикронемии обычно устанавливают на основании клинических проявлений и некоторых характерных лабораторных данных. Плазма имеет вид молока, и за ночь на ее поверхности образуется сметанообразный слой. Уровень триглицеридов превышает 1000 мг% и может достигать 10 000 мг% и более. Поскольку хиломикроны содержат и холестерин, его уровень также возрастает. При электрофорезе липопротеидов обнаруживают значительное увеличение хиломикронов на старте, но для диагноза это не столь важно. Недостаточность липопротеидлипазы или дефицит апоС-II подтверждают в специализированных центрах путем определения активности фермента в плазме после внутривенного введения гепарина (постгепариновая липолитическая активность). При подозрении на семейный синдром хиломикронемии больных следует направлять в такие центры для уточнения диагноза и лечения.

Основной метод *лечения* этого синдрома — ограничение общего содержания жиров в диете. Необходимо проконсультироваться с опытным диетологом. Недостаточность калорий можно восполнять триглицеридами со среднецепочечными жирными кислотами, которые всасываются непосредственно в воротную вену и поэтому не участвуют в образовании хиломикронов. Если это не помогает, можно попытаться применить рыбий жир. Приступ острого панкреатита у больных с дефицитом апоС-II часто требует вливания свежемороженой плазмы, содержащей апоС-II.

Гиперлипопротеидемия типа V. Гиперлипопротеидемия типа V часто обнаруживается у взрослых, но у детей это состояние встречается редко. **Диагноз** устанавливают на основании повышенного уровня триглицеридов натошак (более 1000 мг%) в отсутствие недостаточности липопротеидлипазы или дефицита апоС-II. Для гиперлипопротеидемии типа V также характерен острый панкреатит, который может быть первым проявлением этого синдрома и служит основным поводом для активной терапии. В семейном анамнезе большинства (но не всех) больных отмечается гипертриглицеридемия. Гиперлипопротеидемия типа V часто сопро-

вождает сахарный диабет типа 2 или нарушение толерантности к глюкозе, но встречается и в отсутствие нарушений углеводного обмена. Тяжелая гипертриглицеридемия наблюдается у некоторых больных с нефротическим синдромом. Эстрогены и злоупотребление алкоголем увеличивают степень гипертриглицеридемии и утяжеляют течение гиперлипопротеидемии типа V. Тяжелая гипертриглицеридемия иногда развивается на фоне приема изотретиноина или этритината.

Лечение гиперлипопротеидемия типа V направлено в первую очередь на снижение риска панкреатита (поддержание уровня триглицеридов ниже 1000 мг%). При наличии факторов риска ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний стремятся к дальнейшему снижению уровня триглицеридов. При их уровне выше 1000 мг% отменяют все усиливающие гипертриглицеридемию лекарственные средства. Сахарный диабет необходимо компенсировать. Следует проконсультироваться с опытным диетологом. Диетотерапия предусматривает ограничение жиров и простых углеводов. Потребление алкоголя должно быть исключено. Положительное действие оказывают физические упражнения на свежем воздухе. Тучным больным следует стремиться к снижению массы тела. Если, несмотря на все эти меры, уровень триглицеридов натошак остается выше 1000 мг%, для снижения риска панкреатита применяют медикаментозные средства. Детям они противопоказаны.

Нарушения метаболизма ЛПВП. Риск ИБС обратно пропорционален уровню холестерина ЛПВП, независимо от содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме. Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии, у всех лиц старше 20 лет следует определять уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП натошак. Исследование полного липидного профиля плазмы, включая холестерин ЛПВП, в детском возрасте рекомендуется только в случаях ранних заболеваний сердца в семейном анамнезе. Многие факторы обуславливают вторичное снижение уровня холестерина ЛПВП. К этому приводят курение, ожирение, малоактивный образ жизни, сахарный диабет типа 2, последние стадии ХПН, гипертриглицеридемия любой этиологии, а также использование β -блокаторов, тиазидных диуретиков, андрогенов, прогестагенов и пробукола. Снижает уровень холестерина ЛПВП и диета с низким содержанием жиров.

В этом случае низкий уровень холестерина ЛПВП не увеличивает риск ИБС, поскольку такая диета сама по себе препятствует раннему развитию атеросклероза. Существует, однако, и ряд генетических причин снижения уровня холестерина ЛПВП.

Семейный дефицит апопротеина А-I и мутации гена апоА-I. Делеции или нонсенс-мутации гена апоА-I, препятствующие биосинтезу этого белка, могут приводить к практически полному его отсутствию в плазме. В таких крайне редких случаях у больных отмечаются помутнение роговицы и иногда кожные или плоские ксантомы. У больных с дефицитом апоА-I повышен риск ранних сердечно-сосудистых заболеваний, хотя первые симптомы ИБС в таких семьях могут возникать в разном возрасте — от 20 до 70 лет. В отличие от этого, мутации, приводящие в образованию аномального белка апоА-I, как правило, не увеличивают риск преждевременной ИБС. Некоторые мутации гена апоА-I ассоциируются с системным амилоидозом, причем в отложениях амилоида обнаруживается аномальный апоА-I.

Танджирская болезнь (семейная альфа-липопротеидемия). В клетках присутствует белок ABCA1, облегчающий перенос холестерина из клеток на апоА-I. Танджирская болезнь — редкая патология, в основе которой лежит мутация гена ABCA1, приводящая к нарушению выхода холестерина из клеток, особенно из макрофагов. Из-за накопления холестерина в ретикулоэндотелиальной системе развивается гепатоспленомегалия и нарушается состояние слизистой оболочки кишечника. Патогномичным признаком является увеличение миндалин, приобретающих оранжевый цвет. Накопление холестерина в шванновских клетках приводит к перемежающейся периферической невропатии. Танджирскую болезнь часто диагностируют в детском возрасте по характерному виду миндалин. Уровень холестерина ЛПВП не достигает 5 мг%, а из-за ускоренного распада этих частиц апоА-I практически отсутствует.

Риск раннего атеросклероза у больных несколько повышен, но в гораздо меньшей степени, чем можно было бы ожидать, исходя из резкого снижения уровня холестерина ЛПВП и апоА-I. Танджирская болезнь наследуется как аутосомно-кодминантный признак; у облигатных гетерозигот уровень холестерина ЛПВП несколько снижен, но признаки накопления холестерина в ретикулоэндотелиальной системе отсутствуют. Риск раннего

атеросклероза в таких случаях также может быть повышен.

Семейная недостаточность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы. Свободный холестерин, выходящий из клеток и включающийся в ЛПВП, верифицируется лецитинхолестерин-ацилтрансферазой. Генетическая недостаточность этого фермента у человека бывает полной (классическая недостаточность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы) и частичной (болезнь рыбьих глаз). И то и другое встречается крайне редко. Для обеих форм характерно прогрессирующее помутнение роговицы в молодом возрасте. Полная (но не частичная) недостаточность фермента проявляется также анемией, протеинурией и ХПН у молодых людей. Уровень холестерина ЛПВП в плазме при обеих формах очень низок (обычно менее 10 мг%); отмечается и гипертриглицеридемия той или иной степени. Диагноз редко устанавливают в детском возрасте. Подозрения возникают лишь тогда, когда мутнеет роговица, развивается ХПН или случайно обнаруживается крайне низкий уровень холестерина ЛПВП. В специализированных лабораториях можно определить активность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы в плазме. Важно подчеркнуть, что, несмотря на крайне низкий уровень холестерина ЛПВП и апоА-I, ни при полной, ни при частичной недостаточности лецитинхолестерин-ацилтрансферазы не наблюдается явного повышения риска раннего атеросклероза.

Первичная гипоальфалиппротеидемия. Наиболее частая форма наследственного снижения концентрации ЛПВП носит название *первичной, или семейной, гипоальфалиппротеидемии*. Ее диагностируют в тех случаях, когда уровень холестерина ЛПВП не достигает 10-го перцентиля на фоне относительно нормального содержания общего холестерина и триглицеридов и отсутствия как явных причин вторичного снижения ЛПВП, так и клинических проявлений недостаточности лецитинхолестерин-ацилтрансферазы и танджирской болезни. Этот синдром часто называют также изолированным снижением ЛПВП. Низкий уровень холестерина ЛПВП у членов семьи больного облегчает диагностику данного синдрома, который наследуется обычно как аутосомно-доминантный признак. Генетическая основа изолированного снижения ЛПВП неизвестна, но метаболическая его причина кроется, по-видимому, в ускоренном распаде этих частиц и содержащихся в них апо-

протеинов. Прямая связь между первичной гипоальфалиппротеидемией и ускоренным развитием ИБС выявляется не всегда, но это может зависеть от конкретного генетического дефекта или метаболической причины снижения холестерина ЛПВП.

Низкий уровень холестерина

Абеталипопротеидемия. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется нарушением всасывания жира, дегенерацией мозжечково-спинномозговых проводящих путей и пигментной ретинопатией. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в плазме крайне низка, уровень хиломикрон, ЛПОНП, ЛПНП, а также апоВ не поддается определению. В основе заболевания лежат мутации гена, кодирующего микросомный белок — переносчик триглицеридов. Этот белок транспортирует связанные с мембраной липиды внутрь клеток и необходим для образования хиломикрон в эпителии кишечника и ЛПОНП в гепатоцитах.

Самые яркие и тяжелые *клинические симптомы* связаны с нарушением нервной системы и возникают обычно после 10-летнего возраста. Первым признаком заболевания является исчезновение глубоких сухожильных рефлексов; затем снижается вибрационная и проприоцептивная чувствительность ног и появляются мозжечковые симптомы: дисметрия, атаксия и спастическая походка. Прогноз неоднозначный, но в отсутствие лечения к 20–40 годам часто развивается тяжелая атаксия и спастичность мышц. Неврологические нарушения в большинстве случаев приводят к смерти больных к 50 годам или раньше. Пигментная ретинопатия также прогрессирует. Мозжечково-спинномозговые симптомы и пигментная ретинопатия при данном заболевании могут дать основания для ошибочного диагноза атаксии Фридрейха (наследственная атаксия при дефиците витамина E). Первые глазные симптомы — гемералопия и нарушение цветового зрения. Острота зрения постепенно снижается, и к 40 годам больной практически слепнет.

Большинство клинических симптомов абеталипопротеидемии обусловлено нарушением всасывания и транспорта жирорастворимых витаминов, особенно витамина E. Витамин E транспортируется из кишечника в печень, где с помощью специфического *токоферолсвязывающего белка* включа-

ется в ЛПОНП. В крови ЛПОНП превращаются ЛПНП, доставляющие витамин Е к периферическим тканям, в клетки которых он поступает вместе с рецепторами ЛПНП. Для больных с абеталиппротеидемией характерен выраженный дефицит витамина Е, поскольку его транспорт в плазме зависит от печеночной секреции липопротеидов, содержащих апоВ. Основные клинические симптомы абеталиппротеидемии, особенно со стороны ЦНС и глаз, связаны главным образом с дефицитом витамина Е. Действительно, аналогичные симптомы и признаки характерны и для других заболеваний, протекающих с дефицитом этого витамина. При подозрении на абеталиппротеидемию больных следует направлять в специализированные центры для диагностики и лечения.

У облигатных гетерозигот (родителей больного) отсутствуют как клинические симптомы, так и снижение уровня липидов в плазме. Поэтому обследование членов семьи помогает отличить абеталиппротеидемию от клинически сходной с ней гомозиготной гипобеталиппротеидемии, при которой у облигатных гетерозигот снижено содержание холестерина ЛПНП и апопротеина В в плазме.

Семейная гипобеталиппротеидемия. В отличие от абеталиппротеидемии, это состояние наследуется как аутосомно-кодминантный признак. Уровень холестерина ЛПНП и апоВ в плазме у гетерозигот составляет примерно 50% нормы, а у гомозигот апоВ практически отсутствует. Гетерозиготная семейная гипобеталиппротеидемия протекает бессимптомно, но у некоторых гомозиготных больных возникают клинические симптомы, сходные с таковыми при абеталиппротеидемии. В основе семейной гипобеталиппротеидемии лежат мутации гена, кодирующего сам апоВ. Многие из них являются нонсенс-мутациями и приводят к синтезу укороченного белка. Описано не менее 25 таких мутаций. Один больной, которому вначале был поставлен диагноз абеталиппротеидемии с нормальным уровнем триглицеридов, как выяснилось впоследствии, оказался гомозиготой по мутации, определяющей синтез укороченного апоВ, т. е. у него имелась гомозиготная гипобеталиппротеидемия.

При гетерозиготной гипобеталиппротеидемии уровень холестерина ЛПНП в плазме колеблется в пределах 40–80 мг%, клинические симптомы отсутствуют и специфического лечения не требуется. Однако при гомозиготной форме патологии

уровень холестерина ЛПНП и апоВ резко снижен (вплоть до нуля) и возрастает риск тех же осложнений, которые характерны для абеталиппротеидемии. Поэтому таких больных следует направлять в специализированные центры для подтверждения диагноза и лечения.

Болезнь задержки хиломикронов. При болезни задержки хиломикронов, или болезни Андерсона, избирательно нарушена секреция апоВ эпителием кишечника, что препятствует всасыванию жира и приводит иногда к развитию неврологических симптомов, сходных с таковыми при абеталиппротеидемии и гомозиготной гипобеталиппротеидемии. Однако, в отличие от этих заболеваний, при болезни Андерсона апоВ-100 в плазме определяется, так как секреция ЛПОНП печени остается нормальной. Молекулярный дефект не выяснен, но, видимо, он не связан с мутацией генов микросомного белка — переносчика триглицеридов или апоВ.

Синдром Смита–Лемли–Опица. Этот синдром, наследуемый как рецессивный признак, ха-

◆ **Бокс 134.2.** Основные клинические проявления синдрома Смита–Лемли–Опица (отмечаемые более, чем у 50% больных)

Череп и лицо

- Микроцефалия
- Птоз
- Вывернутые ноздри
- Ретромикрогнатия
- Низко расположенные повернутые назад ушные раковины
- Расщепленное нёбо
- Широко расставленные верхние зубы
- Катаракта (< 50%)

Кости

- Синдактилия II/III пальцев стопы
- Полидактилия (< 50%)
- Эквиноварусная деформация стоп (< 50%)

Наружные половые органы

- Гипоспадия
- Крипторхизм
- Промежуточного типа (< 50%)

Развитие

- Пре- и постнатальная задержка роста
- Трудности с кормлением
- Умственная отсталость
- Аномальное поведение

Haas D., Kelley R. I., Hoffmann G. F. Inherited disorder of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 112–21

характеризуется нарушением развития нервной системы, включая микроцефалию, снижение мышечного тонуса и тяжелую умственную отсталость. К другим признакам относятся микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), далеко отставленные уши, катаракта, складки эпиканта, птоз и синдактилия. Более подробно проявления этого синдрома представлены в боксах 134.2 и 134.3. Гомозиготная форма синдрома встречается с частотой 1:20 000 новорожденных, тогда как носительство патологического гена выявляется у 1–2% населения. В основе синдрома Смита–Лемли–Опица лежат мутации гена, кодирующего фермент 7-дегидрохолестерин- δ -7-редуктазу, которая превращает 7-дегидрохолестерин в холестерин. Уровень холестерина в плазме у больных крайне низкий, и неврологические симптомы обусловлены, вероятно, нехваткой холестерина для формирования нейронов в ЦНС. Лечение холестерином (50 мг/кг в сутки) смягчает поведенческие нарушения и улучшает постнатальный рост. Учитывая возможную токсичность высоких концентраций предшественника холестерина (7-дегидрохолестерина), дополнительным эффектом должен обладать и ингибитор синтеза холестерина симвастатин.

Другие нарушения синтеза холестерина

Мевалоновая ацидурия. Пороки развития в данном случае обусловлены недостаточностью мевалонаткиназы, что приводит к массивной экскреции мевалоновой кислоты (промежуточного продукта синтеза холестерина) с мочой (см. п. 133.6). Характерные признаки включают умственную отсталость, снижение мышечного тонуса, низкопосаженные и повернутые назад ушные раковины, голубые склеры, катаракту, долихоцефалию, гепатоспленомегалию, длинные ресницы и воспалительный синдром, связанный с повышенным уровнем IgD. Синдром периодической лихорадки с гипериммуноглобулинемией D проявляется сыпью, повышением температуры тела, поносом, артралгией и повышением СОЭ. Для лечения применяют кортикостероиды.

Уровень холестерина в сыворотке крови может быть как сниженным, так и нормальным.

Синдром Конради–Хюнерманна. При этом синдроме уровень холестерина бывает низким или нормальным, а врожденные пороки характер-

◆ **Бокс 134.3.** Характерные пороки развития внутренних органов при тяжелой форме синдрома Смита–Лемли–Опица

ЦНС

- Гипоплазия лобных долей головного мозга
- Расширение желудочков
- Агенезия мозолистого тела
- Гипоплазия мозжечка
- Нарушение дифференцировки переднего мозга

Сердечно-сосудистая система

- Атриовентрикулярный узел
- Отсутствие ткани межпредсердной перегородки
- Открытый артериальный проток
- Мембранозный дефект межжелудочковой перегородки

Почки и мочевые пути

- Гипоплазия или аплазия почек
- Кисты коркового слоя почек
- Гидронефроз
- Удвоение мочеочников

ЖКТ

- Болезнь Гиршпрунга
- Стеноз привратника
- Упорное нарушение моторики
- Прогрессирующая патология печени с холестазом или без него

Легкие

- Гипоплазия легких
- Аномальное деление на доли

Эндокринная система

- Надпочечниковая недостаточность

Haas D., Kelley R. I., Hoffmann G. F. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. Neuropediatrics 2001; 32: 112–22.

ны для ризомелической хондродисплазии. Дефект кроется, по-видимому, в геномном локусе 3β -гидроксистероид- Δ^8 , Δ^7 -изомеразы. Синдром наследуется либо как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак (поражаются плоды только женского пола, для плодов мужского пола дефект оказывается летальным), либо по аутосомно-рецессивному типу. Сцепленный с X-хромосомой синдром проявляется ризомелической хондродисплазией, асимметричным укорочением конечностей, ихтиозом, алопецией и катарактой (см. п. 134.2 и т. 3, гл. 368).

CHILD-синдром (аббревиатура от английских названий: congenital hemidysplasia — врожденная односторонняя дисплазия, ichthyosiform erythroderma — ихтиозиформная эритродермия, limb defects — аномалии конечностей). Эта сцепленная

с X-хромосомой патология у девочек (по-видимому, летальная для плодов мужского пола) проявляется односторонней распространяющейся на лицо эксфолиативной эритродермией (напоминающей псориаз), гипоплазией конечностей с той же стороны, точечными изменениями позвонков, кальцификацией эпифизов и хрящей гортани, бронхов. Встречаются также односторонняя аплазия почек и врожденные пороки сердца.

Десмостеролоз. В основе этого синдрома, включающего врожденные пороки сердца, промежуточный тип строения наружных половых органов у мальчиков, ризомелию, макроцефалию, узелковый гингивит и утолщение стенок альвеол, лежит недостаточность 3β -гидроксистероид- Δ^{24} -редуктазы.

Отдельные генетические нарушения внутриклеточного обмена холестерина

Сухожильно-мозговой ксантоматоз. Это аутосомно-рецессивное заболевание обусловлено недостаточностью 27-стеролгидроксилазы — митохондриального фермента, принимающего участие в биосинтезе желчных кислот в печени. В результате промежуточные продукты синтеза этих кислот вступают на путь синтеза холестерина, который и накапливается во многих тканях. Без лечения у больных к 20 годам развиваются катаракта, сухожильные ксантомы и прогрессирующие нарушения нервной системы. Ранняя диагностика имеет решающее значение, поскольку терапия хенодексохолоевой кислотой снижает уровень желчных спиртов в плазме и замедляет развитие клинических симптомов.

Болезнь накопления эфиров холестерина и болезнь Волмана. В основе этих аутосомно-рецессивных заболеваний лежат мутации гена, кодирующего кислую липазу — лизосомный фермент, осуществляющий гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов (см. п. 134.4).

Болезнь Ниманна–Пика типа С. Группа болезней Ниманна–Пика включает аутосомно-рецессивные заболевания, характеризующиеся накоплением холестерина и сфингомиелина в тканях, особенно в печени, ретикулоэндотелиальной системе и головном мозге. Болезнь Ниманна–Пика типов А и В описаны в п. 134.4 и 622.1 (т. 5). В основе типа С

лежит нарушение внутриклеточного транспорта холестерина. Данное заболевание проявляется гепатоспленомегалией и прогрессирующими неврологическими нарушениями, часто приводящими к тяжелой инвалидности и даже смерти больных в 20-летнем возрасте и раньше.

Литература

- Abramowicz M.* (ed.) Choice of lipid-relating drugs. *Med Lett* 2001; 43: 43–8.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141–7.
- Clayton P. T.* Disorders of cholesterol biosynthesis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 185–9.
- Defesche J. C., Kastelein J. J. P.* Molecular epidemiology of familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1998; 352: 1643–4.
- Feoli-Fonseca J. C., Levy E., Godard M.* et al. Familial lipoprotein lipase deficiency in infancy: Clinical, biochemical, and molecular study. *J Pediatr* 1998; 133: 417–23.
- Haas D., Kelley R. I., Hoffmann G. F.* Inherited Disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 113–22.
- Hickman T. B., Briefel R. R., Carroll M. D.* et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: Data from the Third National Health and Nutrition Survey. *Prev Med* 1998; 27: 879–90.
- Jira P. E., Wevers R. A., de Jong J.* et al. Simvastatin: A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Optiz syndrome. *J Lipid Res* 2000; 41: 1339–46.
- Knopp R. H.* Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498–511.
- Lagstrom H., Seppanen R., Jokinen E.* et al. Influence of dietary fat on the nutrient intake and growth of children from 1 to 5 yr of age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 516–23.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of the Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- Obarzanek E. O., Kimm S. Y., Barton B. A.* et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: Seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics* 2001; 107: 256–64.
- Rask-Nissila L., Jokonen E., Ronnema T.* et al. Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation* 2000; 102: 1477–83.

Williams C. L., Hayman L. L., Daniels S. R. et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143–60.

Winkleby M. A., Robinson T. N., Sundquist J. et al. Ethnic variation in cardiovascular disease risk factors among children and young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1998–1994. *JAMA* 281: 1006–13.

134.4. ЛИПИДОЗЫ

Margaret M. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)

Лизосомные болезни накопления липидов включают разнообразные нарушения липидного обмена, каждое из которых обусловлено врожденной недостаточностью той или иной гидролазы, что приводит к накоплению в лизосомах субстратов этих ферментов (табл. 134.7). За исключением эфиров холестерина (болезнь Волмана), все накапливающиеся липидные субстраты имеют общую структуру, которая включает керамидный скелет (2-N-ацил-сфингозин), а различные производные сфинголипиды образуются путем замещения N-концевой гидроксильной группы керамида гексозами, фосфорилхолином или остатками сиаловой кислоты. Пути обмена сфинголипидов в нервной ткани (рис. 134.9) и внутренних органах (рис. 134.10) известны. Генетические дефекты возможны на любой стадии катаболизма этих соединений. Сфинголипиды являются необходимым компонентом клеточных мембран, и замедление их распада сфинголипидов и последующее накопление приводит ко многим функциональным и морфологическим изменениям, которые характерны для болезней накопления липидов (см. табл. 134.7). Накопление глико-сфинголипидов в лизосомах нервных клеток ведет к дегенерации нейронов, а накопление этих соединений в лизосомах клеток внутренних органов — к увеличению размера органа, аномалиям костей, поражению легких и другим патологиям. Накопление липидных субстратов в тех или иных тканях происходит пропорционально нормальному распределению этих соединений.

Диагностика требует определения активности конкретного фермента в изолированных лейкоцитах или культуре фибробластов. Для большинства таких болезней существует возможность выявления носительства, а также пренатальной диагностики. Конкретный диагноз необходим для генетического консультирования семьи больного. Характеристика генов, кодирующих отдельные ферменты обмена сфинголипидов, создает возможность лечения, например, путем замещения дефектного фермента рекомбинантным; в будущем должна появиться возможность и генной терапии. Выяснение мутаций, лежащих в основе конкретной болезни накопления липидов, способствует уточнению диагноза, проведению пренатальной диагностики и выявлению носительства патологического гена. При некоторых болезнях накопления (например, при болезни Гоше) существует связь между генотипом и фенотипом, на основании анализа генотипа можно предвидеть тяжесть заболевания и точнее проводить генетическое консультирование. Все эти болезни, за исключением сцепленной с X-хромосомой болезни Фабри, наследуются как аутосомно-рецессивные признаки.

GM₁-ганглиозидоз чаще всего проявляется в раннем детстве (младенческая форма, или тип 1), но иногда и позднее (ювенильная форма, или тип 2). Обе формы наследуются как аутосомно-рецессивные признаки, и обе обусловлены недостаточностью β-галактозидазы — лизосомного фермента, ген которого расположен на хромосоме 3 (p21.33). Хотя GM₁-ганглиозиды накапливаются в лизосомах не только нервных клеток, но именно в головном мозге их количество особенно велико. Кроме того, в печени накапливается мукополисахарид кератансульфат, большое его количество выводится с мочой. Ген β-галактозидазы выделен, секвенирован, установлены его мутации, лежащие в основе обеих форм GM₁-ганглиозидоза.

Клинические проявления младенческой формы заболевания у новорожденных включают гепатоспленомегалию, отеки и телеангиэктатические бородавки. Ребенок в первые 6 мес. плохо развивается; психомоторная отсталость прогрессирует и возникают тонико-клонические судороги. Характерно также изменение черт лица: низкопосаженные уши, выступающий лоб, впалая переносица и чрезмерно длинный губной желобок. Почти в 50% случаев наблюдается симптом «вишневой косточки» на глазном дне. Гепатоспленомегалия и костные

Различные признаки при лизосомных болезнях накопления липидов

Название	Дефектный фермент	Водянка шлода	Грубые черты лица Множественный дистоз	Гематосидеометалия	Положение сердца Сердечная недостаточность	Нарушения психики	Миоклонус	Сластичность	Периферическая нейропатия	Сыптом 4 пальцевой кости	Помутнение роговицы	Ангиokerатома	Васкуляризованные лим- фоциты	ГАГ в моче	Аномальные олигосахариды	
Муколипидозы																
Муколипидоз II, I-клеточная болезнь	N-ацетилглюкозаминил-фосфотрансфераза	(+)	++	+	++	++	-	-	-	-	(+)	-	+	-	-	
Муколипидоз III, псевдополидистрофия Гурлер	N-ацетилглюкозаминил-фосфотрансфераза	-	+	(+)	-	(+)	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
Муколипидоз IV	Неизвестен	-	-	+	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Сфинголипидозы																
Болезнь Фабри	α -галактозидаза	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	
Болезнь Фарбера	Церамидаза	-	-	(+)	++	+	-	-	+	(+)	-	-	-	-	-	
Галактосиалидоз	β -галактозидаза и сиалидаза	(+)	++	++	+	++	(+)	+	-	+	+	+	+	-	+	
GM ₁ -ганглиозидоз	β -галактозидаза	(+)	++	+	(+)	++	-	(+)	-	++	+	+	-	-	+	
GM ₂ -ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса, болезнь Сендхофа)	β -гексозаминидазы A и B	-	-	(+)	-	++	+	+	-	++	-	-	-	-	+	
Болезнь Гоше типа I	Глюкоцереброзидаза	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Болезнь Гоше типа II	Глюкоцереброзидаза	(+)	-	+	-	++	+	+	-	-	-	-	-	-	+	
Болезнь Гоше типа III	Глюкоцереброзидаза	(+)	-	+	-	+	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	+	
Болезнь Ниманна-Пика типа I (A и B)	Сфингомиелиназа	(+)	-	++	-	+	(+)	-	(+)	(+)	(+)	-	+	-	-	
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза A	-	-	-	-	++	-	+	++	(+)	-	-	-	-	-	
Болезнь Краббе	β -галактоцереброзидаза	-	-	-	-	++	-	+	++	(+)	-	-	-	-	-	
Болезни накопления липидов																
Болезнь Ниманна-Пика типа II (C и D)	Внутриклеточный транспорт холестерина	-	-	(+)	-	+	-	-	-	(+)	-	-	+	-	-	
Болезнь Волмана	Кислая липаза	(+)	-	+	(+)	-	-	-	-	(+)	-	-	+	-	-	

Название	Дефектный фермент	Волнилка влода	Грубые черты лица Мышечный дистрофия	Гепатоспленомегалия	Поражение сердца Сердечная недостаточность	Нарушения похвни	Миоклонус	Сластичность	Периферическая невропатия	Симптом «выпячивающей косточки»	Помутнение роговицы	Ангиокератома	Вакуолизированные лим- фоциты	↑ ГАГ в моче	↑ Аномальные олигосахариды
Цериоидный липофусциноз, младенческая форма (болезнь Санта-воури-Халтиа)	Пальмитоил-протеинтиоэстераза (CLN1)	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Цериоидный липофусциноз, поздняя младенческая форма (болезнь Бильшовского-Ян-ского)	Пепстатин-резистентная пептидаза (CLN2) Варианты в Финляндии (CLN5), Турции (CLN7) и Италии (CLN6)	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Цериоидный липофусциноз, ювенильная форма (болезнь Шпильмейера-Фогта)	CLN3, мембранный белок	-	-	-	-	+	-	(+)	-	-	-	-	(+)	-	-
Цериоидный липофусциноз (болезнь Куфса, Парри)	CLN4, вероятная гетерогенность	(+)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-
Олигосахаридозы															
Аспартилглюкозаминурия	Аспартилглюкозаминаза	-	+	(+)	(+)	+	-	-	-	-	(+)	(+)	+	-	+
Фукозидоз	α-фукозидаза	-	++	(+)	+	++	+	+	-	-	-	(+)	+	-	+
α-маннозидоз	α-маннозидаза	-	++	+	-	++	-	(+)	-	-	++	(+)	+	-	+
β-маннозидоз	β-маннозидаза	-	+	(+)	-	+	-	+	+	-	-	(+)	-	-	+
Болезнь Шиндлера	α-N-ацетилгалактозаминидаза	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Сиалидоз I	Сиалидаза	(+)	-	-	-	-	++	+	+	++	(+)	-	+	-	+
Сиалидоз II	Сиалидаза	(+)	++	+	+	++	(+)	-	-	++	-	+	+	-	+

Примечание: «+++» — выраженный; «+» — часто встречающийся; (+) — непостоянный или появляющийся на поздних стадиях болезни; «-» — отсутствует; ГАГ — гликозаминогликаны.

Hoffmann G. F., Nyhan W. L., Zshoke J. et al. Storage Disorders in Inherited Metabolic Diseases. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002. — P. 346–51.)

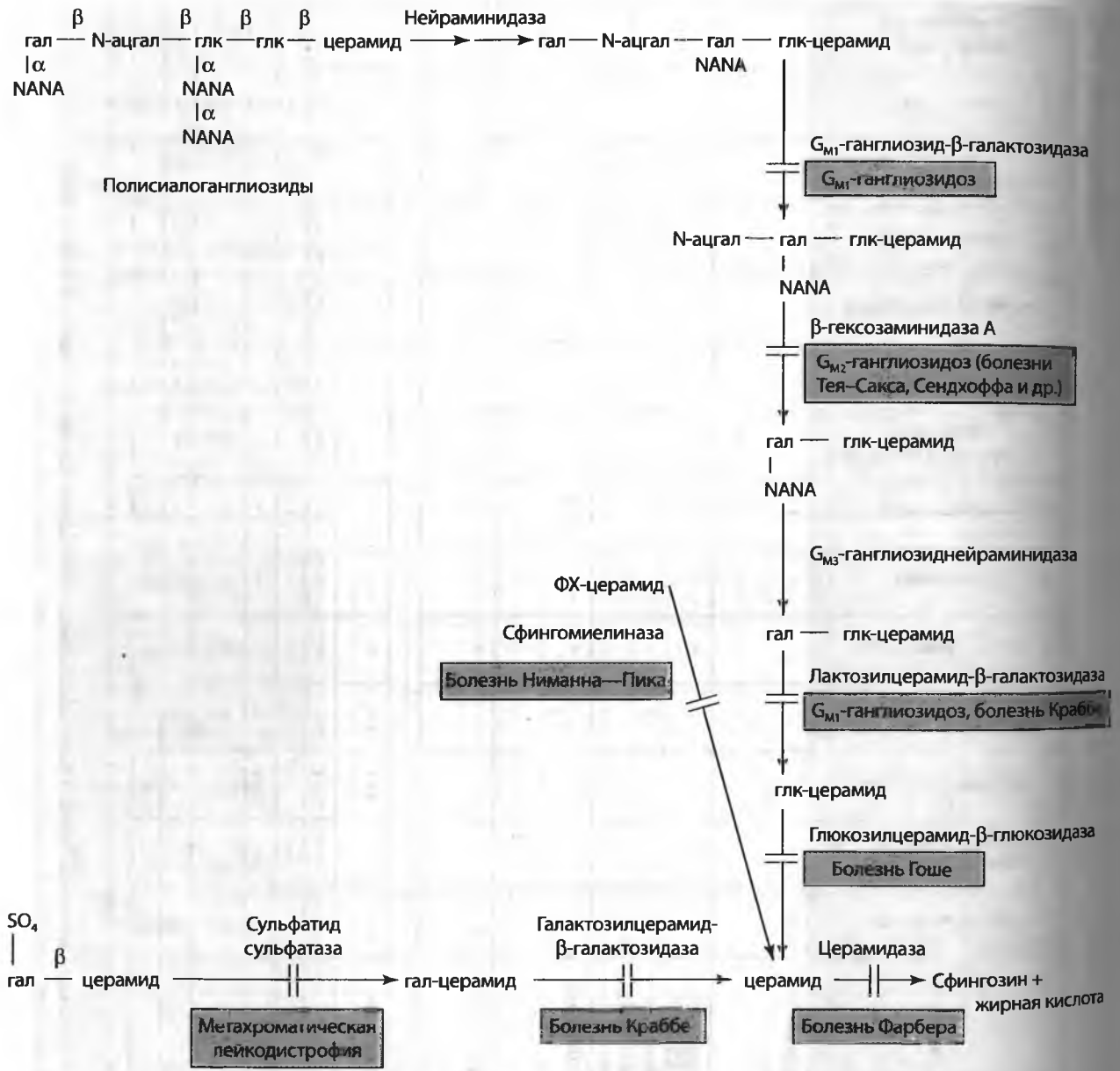


Рис. 134.9. Метаболизм сфинголипидов в нервной ткани. При каждом субстрате указаны действующие на него ферменты. Врожденные дефекты указаны *пересечением стрелок*, отражающих направление реакций. В соседних рамках — наименование соответствующих дефектов. Названия ганглиозидов приведены по номенклатуре Свеннерхолма Svennerholm). Для самого крупного начального соединения указана конфигурация:

гал — галактоза; глк — глюкоза; N-ацгал — N-ацетилгалактозамин; NANA — N-ацетилнейраминная кислота; ФХ — фосфорилхолин

изменения (клювообразная форма позвонков, увеличенное турецкое седло и утолщенный свод черепа) сходны с таковыми при мукополисахаридозах. К концу первого года жизни большинство больных слепнут, теряют слух, у них развивается децеребрационная ригидность. Проявляющая-

ся в разном возрасте ювенильная форма (тип 2) G_{M1}-ганглиозидоза характеризуется, в основном, неврологическими симптомами: атаксией, дизартрией, умственной отсталостью и спастичностью мышц. Состояние больных ухудшается медленно, и некоторые из них доживают до 40 лет. При этой

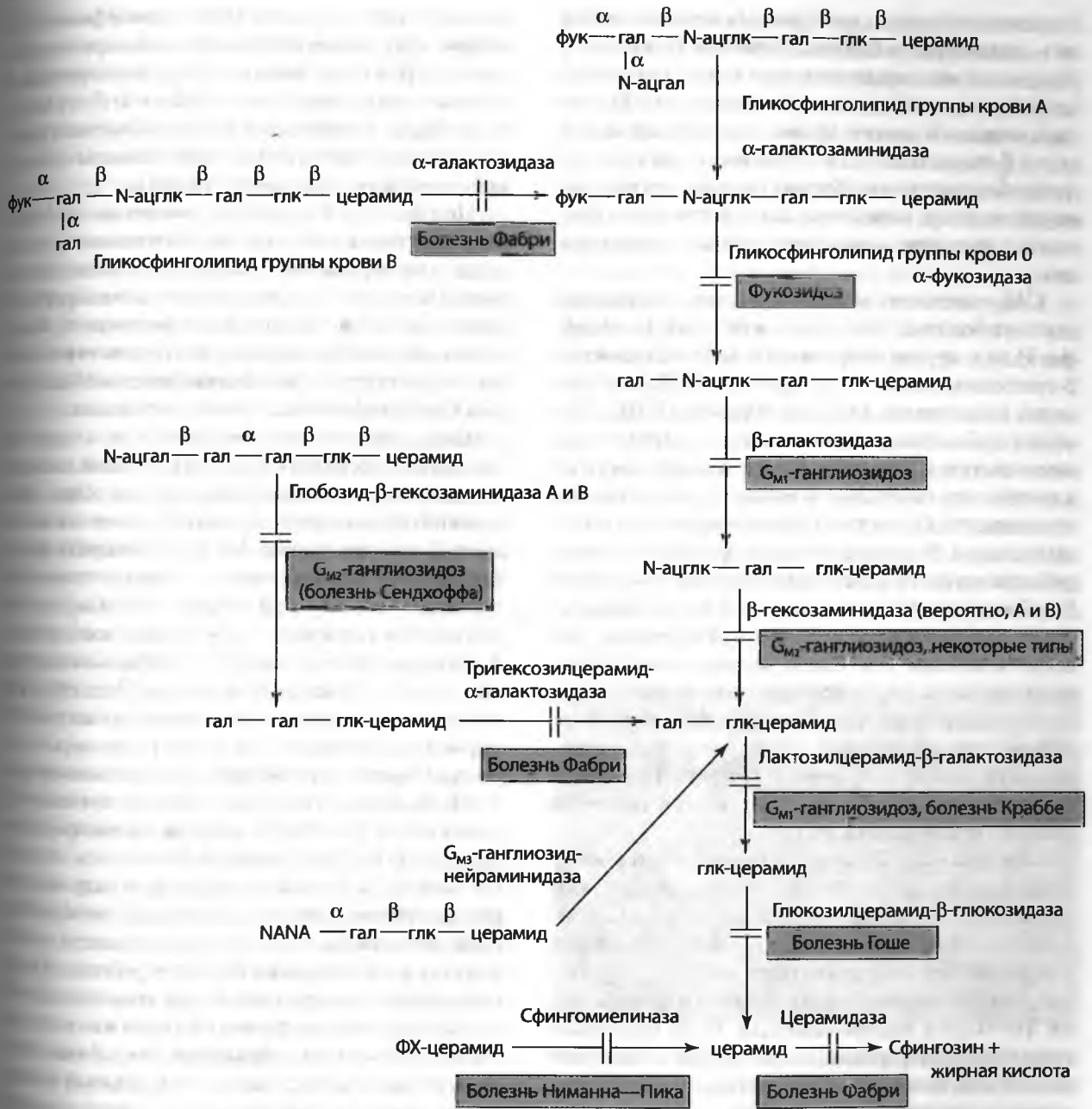


Рис. 134.10. Метаболизм сфинголипидов в тканях внутренних органов и клетках крови. См. также подпись к рис. 134.9: фук — фукоза; N-ацглк — N-ацетилглюкозамин

форме заболевания нет ни поражения внутренних органов, ни изменений черт лица, ни нарушений скелета. Методов специфического лечения обеих форм GM₁-ганглиозидоза не существует. Предположительный диагноз у детей устанавливают на основании типичной клинической кар-

тины. Низкая активность β -галактозидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов подтверждает его. К другим заболеваниям, при которых имеются сходные признаки, относятся синдром Гурлер (мукополисахаридоз типа I), болезнь Леруа (муколипидоз типа II;

I-клеточная болезнь, где буква «I» означает *inclusion* — включение) и болезнь Ниманна–Пика типа А. Каждое из них характеризуется недостаточностью специфического фермента. Носительство GM₁-ганглиозидоза выявляют путем определения активности β-галактозидазы в лейкоцитах или культуре фибробластов кожи. Пренатальную диагностику осуществляют, определяя активность этого фермента в культуре амниоцитов или ворсинах хориона.

GM₂-ганглиозидозы. К GM₂-ганглиозидозам относят болезнь Тея–Сакса и болезнь Сендхоффа. И та и другая обусловлены недостаточностью β-гексозаминидазы и накоплением GM₂-ганглиозидов в лизосомах, главным образом в ЦНС. При обоих заболеваниях различают младенческую, ювенильную и взрослую формы в зависимости от клинических симптомов и возраста, в котором они проявляются. Существует два изофермента β-гексозаминидазы. β-гексозаминидаза А состоит из двух субъединиц (α и β), β-гексозаминидаза В — из двух β-субъединиц. Недостаточность β-гексозаминидазы, связанная с мутацией гена α-субъединицы, приводит к болезни Тея–Сакса; мутация гена β-субъединицы сопровождается недостаточностью обоих изоферментов, характерной для болезни Сендхоффа. Оба заболевания наследуются аутосомно-рецессивным путем, причем болезнь Тея–Сакса особенно распространена среди евреев-ашкенази (частота носительства 1:25).

Найдено более 50 мутаций генов β-гексозаминидазы, и большинство из них ассоциировано с младенческими формами обоих заболеваний. На долю 3 из них (в том числе и той, которая ассоциирована с взрослой формой) приходится более 98% мутантных аллелей, обнаруживаемых у носителей болезни Тея–Сакса евреев-ашкенази. Если мутантные гены кодируют фермент, сохраняющий остаточную активность, болезнь принимает подострое или хроническое течение. Тяжесть заболевания зависит от степени снижения активности фермента.

При младенческой форме болезни Тея–Сакса уже в самом раннем детстве обнаруживаются потеря двигательных навыков, усиление четверохолмного рефлекса (вздрагивание в ответ на неожиданный раздражитель) и симптом «вишневой косточки» (см. табл. 134.7). До 4–5-месячного возраста дети обычно развиваются нормально, но затем с ними утрачивается зрительный контакт, они начинают усиленно реагировать на шум (гиперакузия). От-

мечается макроцефалия (без гидроцефалии). На втором году жизни приходится использовать противосудорожную терапию. Нейродегенеративный процесс прогрессирует, и в возрасте 4–5 лет наступает смерть. Ювенильная форма заболевания проявляется атаксией и дизартрией; симптом «вишневой косточки» может отсутствовать.

При болезни Сендхоффа помимо вышеописанных симптомов имеют место гепатоспленомегалия, сердечные нарушения и небольшие изменения скелета. Ювенильная форма болезни также характеризуется атаксией, дизартрией и умственной отсталостью, но спланхномегалия и симптом «вишневой косточки» отсутствуют. *Лечение* болезней Тея–Сакса и Сендхоффа только симптоматическое.

Неврологическая симптоматика и симптом «вишневой косточки» у маленьких детей позволяют заподозрить младенческие формы обоих заболеваний. *Диагноз* устанавливают, определяя активность β-гексозаминидаз А и В в лейкоцитах крови. Таким путем одно заболевание можно отличить от другого, поскольку при болезни Тея–Сакса обнаруживается недостаточность только изофермента А, тогда как при болезни Сендхоффа налицо недостаточность обоих изоферментов. Пренатальную диагностику осуществляют, определяя активность фермента в амниоцитах или биоптатах ворсин хориона. Определение активности β-гексозаминидаз А и В позволяет также выявлять носителей патологического гена. Исследование на носительство болезни Тея–Сакса рекомендуется всем семьям, где хотя бы у одного из супругов в роду есть еврей-ашкенази. Такие исследования необходимо проводить до наступления беременности, чтобы выявить риск рождения больного ребенка. Активность β-гексозаминидазы А при этом определяют в лейкоцитах периферической крови или в плазме. У выявленных таким образом носителей патологии следует также исследовать молекулярный дефект, что позволяет уточнить носительство и облегчает пренатальную диагностику. Программы массового обследования евреев-ашкенази на носительство болезни Тея–Сакса привели к заметному снижению частоты этого заболевания.

Болезнь Гоше. Для этого липидоза с полиорганным поражением характерны гематологические нарушения, спланхномегалия, боль в костях и переломы (см. табл. 134.7). Болезнь Гоше — наиболее распространенная лизосомная болезнь накопления и самая частая наследственная болезнь у евреев-

ашкенази. В зависимости от наличия и скорости прогрессирования неврологических расстройств различают три ее формы (или типа): хроническую взрослую (тип 1, без нарушения ЦНС), острую младенческую (тип 2, с поражением ЦНС) и ювенильную (тип 3). Все три формы болезни Гоше наследуются как аутосомно-рецессивные признаки. У 99% больных наблюдается тип 1 болезни; распространенность которой среди евреев-ашкенази составляет 1:1000, а частота носительства — 1:18.

В основе болезни Гоше лежит недостаточность одной из лизосомных гидролаз — кислой β -глюкозидазы (глюкозилцерамидазы). Ген этого фермента расположен на хромосоме 1 (q21–q31). Вследствие недостаточности глюкозилцерамидазы в клетках ретикулоэндотелиальной системы накапливаются гликолипидные субстраты (в частности, глюкозилцерамида), что в результате приводит к поражению костного мозга, самих костей и гепатоспленомегалии. Скрининг евреев-ашкенази существенно облегчается тем, что примерно в 95% случаев у них встречаются только 4 мутации, приводящие к заменам аспарагина на серин в положении 370, лейцина на пролин в положении 444, вставке глицина в положение 84 или выпадению 2-го экзона. Основу клинической гетерогенности болезни Гоше типа 1 (разная тяжесть симптомов и разный возраст их появления) формируют различия генотипа. У гомозигот по мутации N370S (замена аспарагина на серин в положении 370 ферментного белка) болезнь начинается позже и протекает легче, чем у смешанных гетерозигот с той же мутацией.

Взрослая форма болезни Гоше может проявляться в разном возрасте — от раннего детства до зрелости, но чаще всего она проявляется у подростков. Характерны синяки (из-за тромбоцитопении), хроническая слабость (из-за анемии), гепатомегалия (иногда с повышением активности печеночных ферментов), спленомегалия и боль в костях. Иногда уже при первом обращении к врачу обнаруживается поражение легких. У больных нееврейского происхождения болезнь чаще начинается в первые 10 лет жизни, протекает тяжелее и сопровождается задержкой роста. Иногда болезнь Гоше обнаруживается случайно при обследовании по поводу других заболеваний или при диспансеризации. В таких случаях она обычно имеет доброкачественное течение. Селезенка у больных может достигать огромного размера. При рентгенологическом исследовании у большинства больных на-

ходят изменения костей. Характерно булавовидное расширение дистальных отделов бедренной кости. Почти в 20% случаев отмечаются боль в костях или патологические переломы. Иногда уже в раннем возрасте обнаруживают асептические некрозы и остеосклероз бедренных костей, ребер и таза, что часто сопровождается сильной болью и отеком мягких тканей. Тромбоцитопения, проявляющаяся носовым кровотечением или экхимозами, может оставаться незамеченной, пока не появятся другие симптомы. За исключением тяжелых случаев с задержкой роста, хроническая форма болезни Гоше обычно не отражается на физическом и умственном развитии ребенка.

Важнейший диагностический признак болезни — присутствие клеток Гоше в ретикулоэндотелиальной системе, особенно в костном мозге (рис. 134.11). Эти клетки, диаметром 20–100 мкм, из-за цитоплазматических включений глюкозилцерамида (дающих резко положительную ШИК-реакцию) выглядят как смятая бумага. Иногда похожие клетки обнаруживают при хроническом миелолейкозе и миеломной болезни.

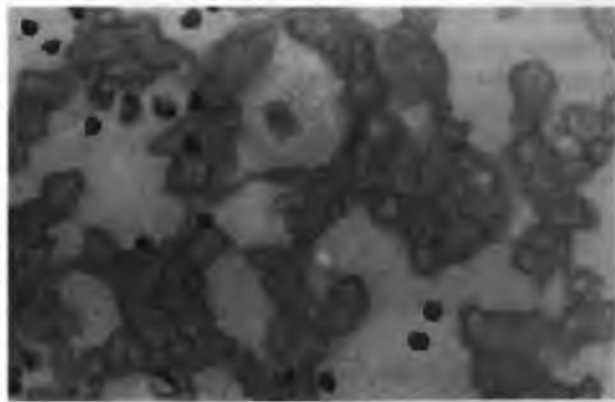


Рис. 134.11. Клетки из селезенки больного с болезнью Гоше. Характерные селезеночные клетки, заполненные глюкоцереброзидом

Болезнь Гоше типа 2 встречается гораздо реже и не имеет этнической избирательности. Для нее характерны быстро прогрессирующие дегенеративные неврологические расстройства, обширные поражения внутренних органов и смерть в первые 2 года жизни. Эта форма болезни проявляется в грудном возрасте повышением мышечного тонуса, косоглазием, спланхномегалией, задержкой роста и стридором вследствие ларингоспазма.

Наблюдается регресс психомоторного развития, и больные умирают от остановки дыхания. Ювенильная форма (тип 3) болезни Гоше занимает как бы промежуточное положение между первыми двумя формами. Она начинается у детей и приводит к смерти в возрасте 10–15 лет. Чаще всего эта форма встречается у жителей Норботтена в Швеции, где ее распространенность составляет 1:50 000. Неврологические расстройства выражены в меньшей степени и проявляются позже, чем при младенческой форме. Различают два варианта ювенильной формы болезни Гоше. Первый (тип 3а) характеризуется прогрессирующей миотонией и деменцией, второй (тип 3б) — только надъядерным парезом взора.

Дифференциальную диагностику болезни Гоше проводят с необъяснимой спланхномегалией, кровоточивостью и болью в костях, особенно при сочетании этих признаков. Исследование костного мозга у больных обычно обнаруживает наличие клеток Гоше. При любом подозрении на эту болезнь диагноз следует подтверждать результатами определения активности кислой β -глюкозидазы (глюкозилцерамидазы) в изолированных лейкоцитах или культуре фибробластов. Определение активности фермента позволяет выявить и носительство болезни, которое у большинства евреев-ашкенази следует подтверждать данными молекулярного анализа. Учитывая гетерогенность проявлений болезни даже у членов одной семьи, такой анализ дает возможность обнаружить патологию в бессимптомных случаях. Определение активности фермента в ворсинках хориона или культуре амниоцитов позволяет пренатально диагностировать болезнь Гоше.

При взрослой форме болезни *лечение* включает заместительную терапию рекомбинантной β -глюкозидазой (имиглюцеразой). Медленное внутривенное введение фермента (в дозе 68 МЕ/кг 1 раз в 2 нед.) устраняет спланхномегалию и гематологические нарушения. Ферментная терапия в течение нескольких месяцев улучшает структуру костей, ослабляет боль и ускоряет рост больных детей. В нескольких случаях имела успех трансплантация костного мозга. Однако опасность этой процедуры ограничивает возможность ее проведения. Предпринимаются и попытки генной терапии взрослой формы болезни Гоше.

Болезнь Ниманна–Пика. Первое описание случая соответствует тому, что теперь известно как

болезнь Ниманна–Пика типа А. Она начинается в грудном возрасте, проявляется задержкой роста, гепатоспленомегалией, быстро прогрессирующим нейродегенеративным процессом, который приводит к смерти в возрасте 2–3 лет. Болезнь Ниманна–Пика типа В встречается как у детей, так и у взрослых и не сопровождается неврологическими нарушениями. Для болезни типа С, при которой нарушен транспорт холестерина, неврологические расстройства, напротив, характерны. Все формы болезни Ниманна–Пика наследуются как аутосомно-рецессивные признаки и отличаются разнообразием симптоматики (см. табл. 134.7).

В основе болезни типов А и В лежит недостаточность кислой сфингомиелиназы — лизосомного фермента, который кодируется геном, расположенным на хромосоме 11 (11p15.1–p15.4). Недостаточность этого фермента приводит к накоплению церамидного фосфолипида сфингомиелина и других липидов в системе моноцитов-макрофагов. Прогрессирующее отложение сфингомиелина вызывает дегенеративный процесс в ЦНС при типе А и висцеральную патологию, включая поражение легких, при типе В. Ген кислой сфингомиелиназы секвенирован, и выяснены различные его мутации, вызывающие болезнь Ниманна–Пика типов А и В.

Болезнь типа А у разных больных протекает *клинически* одинаково. У новорожденных нет явных отклонений от нормы (хотя желтуха может сохраняться дольше обычного), но в 6-месячном возрасте отмечают гепатоспленомегалию, умеренное увеличение лимфатических узлов и задержка, а затем регресс психомоторного развития. Двигательные нарушения и деменция постепенно нарастают, и в конечном итоге развиваются спастические параличи и теряется контакт с внешним миром. Клиническая картина болезни Ниманна–Пика типа В более разнообразна. Диагноз в большинстве случаев устанавливают в грудном или детском возрасте, когда при физикальном обследовании обнаруживают увеличение печени и селезенки, а при рентгенологическом исследовании грудной клетки — сетчатую перестройку легочного рисунка или очаговые тени низкой интенсивности. Легочные симптомы возникают, как правило, лишь в зрелом возрасте. Несмотря на выраженную гепатоспленомегалию, увеличение живота со временем становится менее заметным. При легком течении болезни спленомегалия у детей может оставаться незамеченной.

В тяжелых случаях к 15–20 годам развивается серьезная патология легких и резко ухудшается диффузия кислорода в кровь. У таких больных снижается PO_2 в крови и возникает одышка. Описаны случаи тяжелой бронхопневмонии и легочного сердца. Иногда развиваются цирроз печени, портальная гипертензия и асцит. При панцитопении (вследствие гиперспленизма) может потребоваться удаление селезенки. Эту операцию следует проводить лишь в крайнем случае, поскольку спленэктомия ускоряет развитие патологии легких, что может привести к смерти. При болезни Ниманна–Пика типа В неврологические расстройства, как правило, отсутствуют, IQ остается нормальным. У отдельных больных наблюдается симптом «вишневой косточки» и все же имеются признаки легкой периферической невропатии.

Дети с болезнью Ниманна–Пика типа С в первые 1–2 года развиваются нормально, если не считать длительной желтухи новорожденных, но затем появляются признаки нейродегенеративного процесса, прогрессирующего с различной скоростью. Гепатоспленомегалия выражена в меньшей степени, чем при типах А и В, и больные часто доживают до зрелого возраста. В основе болезни Ниманна–Пика типа С лежит нарушение внутриклеточного транспорта холестерина, что приводит к накоплению сфингомиелина и холестерина в лизосомах и вторичному снижению активности кислой сфингомиелиназы (см. п. 134.3).

Как отмечалось выше, первым проявлением болезни типа В обычно бывает спленомегалия, но в легких случаях ее можно и не заметить, отчего диагноз устанавливается лишь в подростковом возрасте или позже. Подтверждает диагноз наличие специфических клеток Ниманна–Пика в костном мозге. Однако и при болезни типа С находят выраженную инфильтрацию костного мозга такими клетками. Поэтому во всех подозрительных случаях нужно исследовать активность кислой сфингомиелиназы в лейкоцитах, культуре фибробластов или лимфоцитов. При болезни Ниманна–Пика типов А и В активность этого фермента составляет не более 1–10% нормы, тогда как при типе С она снижена лишь в незначительной степени. Выявить носителей болезни Ниманна–Пика с помощью определения ферментативной активности вряд ли возможно, но в семьях, для которых известны мутантные аллели, гетерозигот можно обнаружить с помощью молекулярно-генетического анализа.

Определение активности кислой сфингомиелиназы в культуре амниоцитов или в ворсинах хориона является надежным способом пренатальной диагностики болезни Ниманна–Пика типов А и В. Установить или подтвердить диагноз можно и путем молекулярного анализа ДНК в клетках плода. Клинический диагноз болезни типа С подтверждается специфическим окрашиванием культуры фибробластов и/или выявлением характерной мутации гена.

Способов патогенетического лечения болезни Ниманна–Пика не существует. Ортогепатическая трансплантация печени грудному ребенку с болезнью типа А и трансплантация амниоцитов нескольким больным с болезнью типа В оказались практически безуспешными. Трансплантация костного мозга в одном случае болезни типа В привела к уменьшению печени и селезенки, содержания сфингомиелина в печени, количества клеток Ниманна–Пика в костном мозге и уменьшению инфильтрации легких, но через 3 мес. после трансплантации больной умер. Трансплантация легких пока не проводилась. В перспективе при болезни типа В будут, вероятно, применять заместительную ферментную и генную терапию. Лечение болезни Ниманна–Пика типов А и С препятствуют тяжелые неврологические расстройства.

Болезнь Фабри. В основе болезни Фабри лежат врожденные нарушения обмена гликолипидов. Для нее характерны ангиокератомы (ороговевающие гемангиомы кожи), пониженное потоотделение, помутнение роговицы и хрусталика, парестезии в конечностях и поражение сосудов почек, сердца и/или мозга (см. табл. 134.7). Болезнь наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак и проявляется только у мужчин. Распространенность составляет примерно 1:50 000 мужчин. В атипичных случаях (при сохранении остаточной активности α -галактозидазы) болезнь протекает бессимптомно или в легкой форме, поражая обычно только сердце. У гетерозиготных женщин симптомы, как правило, отсутствуют или слабо выражены.

Болезнь Фабри обусловлена недостаточностью α -галактозидазы А — лизосомного фермента, ген которого расположен на длинном плече X-хромосомы (Xq22). Недостаточность этого фермента приводит к накоплению нейтральных гликозиллипидов, преимущественно тригексозилцерамида, в плазме и лизосомах эндотелиоцитов и гладко-

мышечных клеток сосудистой стенки. Поражение сосудов сопровождается ишемией органов и инфарктами, что и является основными проявлениями болезни. У мужчин с грушами крови В(III) или АВ(IV) болезнь протекает тяжелее из-за накопления антигена В, который в норме разрушается тем же ферментом. При анализе нуклеотидной последовательности гена, кодирующего α -галактозидазу А, выявлено более 200 мутаций, обуславливающих эту лизосомную болезнь накопления, в том числе мутации, приводящие к замене аминокислот в структуре фермента, структурной перестройке гена и нарушению сплайсинга мРНК.

Клиническим проявлением болезни Фабри являются ангиокератомы (от еле заметных до нескольких миллиметров в диаметре), которые могут служить ранним диагностическим признаком у детей. С возрастом их число и размеры увеличиваются. Ангиокератомы представляют собой точечные папулы либо пятна темно-красного или иссиня-черного цвета. Они не бледнеют при надавливании, и на самых крупных из них имеются признаки ороговения. Наибольшее количество ангиокератом обнаруживается на участке туловища между пупком и коленями, но их можно найти и на любом другом месте, включая слизистую оболочку полости рта. Чаще всего они располагаются симметрично на бедрах, ягодицах, вокруг пупка, внизу живота, на мошонке и головке полового члена. Наблюдались и случаи отсутствия ангиокератом. Потоотделение резко снижено. У больных и почти у 70% гетерозиготных женщин при исследовании со щелевой лампой обнаруживают помутнение роговицы и характерные изменения хрусталика. Часто наблюдается также извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки, отражающая общую патологию сосудов.

Наиболее тяжелые симптомы у детей и подростков — жгучая боль и парестезии в кистях, стопах и проксимальных отделах конечностей, которые возникают при физической нагрузке, утомлении или лихорадке и продолжаются от нескольких минут до нескольких суток. В возрасте 20–40 лет болевые приступы обычно возникают реже, но иногда, наоборот, учащаются и протекают тяжелее. У некоторых больных возникает боль в животе или боку, имитирующая приступы аппендицита или почечной колики.

Основные проявления обусловлены прогрессирующим поражением сосудов. Уже на ранних стадиях болезни при микроскопии мочевого осадка

обнаруживают цилиндры, эритроциты и липидные включения с характерным двойным лучепреломлением в виде мальтийского креста. В возрасте 10–40 лет появляется протеинурия и изостенурия. Нарушение функции почек приводит к азотемии. Поражение сердечно-сосудистой системы может проявляться артериальной гипертонией, гипертрофией левого желудочка, рестриктивной кардиомиопатией, ИБС (от стенокардии до инфаркта миокарда) и сердечной недостаточностью (часто в результате митральной недостаточности). Соответствующие изменения обнаруживают на ЭКГ и ЭхоКГ. Множественные поражения мелких сосудов приводят к нарушению мозгового кровообращения. К другим проявлениям относятся хронический бронхит и одышка, лимфатический отек ног без гипопроteinемии, понос, остеопороз, задержка роста и полового развития. Большинство больных умирают от уремии, инфаркта миокарда или инсульта. До появления гемодиализа и трансплантации почки средняя продолжительность жизни больных мужчин составляла 41 год. В атипичных случаях (при сохранении остаточной активности α -галактозидазы А) болезнь начинается позже, протекает легко или даже бессимптомно; осложнения затрагивают только сердце и, несмотря на протеинурию, ХПН не развивается. Ранние классические проявления болезни Фабри отсутствуют. Этот «кардиальный вариант» патологии характеризуется кардиомегалией (гипертрофией левого желудочка и межжелудочковой перегородки) с соответствующими изменениями на ЭКГ. В других случаях развиваются гипертрофическая кардиомиопатия и/или инфаркт миокарда.

Диагноз классической формы болезни Фабри обычно устанавливают на основании приступов жгучей боли и парестезии в конечностях, снижения потоотделения, наличия ангиокератом, помутнения роговицы и характерных изменений хрусталика. Боль в конечностях часто принимают за ревматическую атаку, эритромелалгию или невроз. Кожные проявления болезни Фабри необходимо дифференцировать с доброкачественными ангиокератомами мошонки (болезнь Фордайса) или ограниченным ангиокератозом. Похожие ангиокератомы обнаруживают при фукозидозе, аспартилглюкозаминурии, S_{M1} -ганглиозидозе типа III, галактосиалидозе, недостаточности α -N-ацетилгалактозаминидазы и сиалидозе. Легкий кардиальный вариант болезни Фабри следует подозревать у

больных с гипертрофией левого желудочка и/или кардиомегалией. Для подтверждения диагноза определяют активность α -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах либо культуре фибробластов или лимфоцитов.

У гетерозиготных больных женского пола могут иметь место помутнение роговицы и отдельные кожные проявления; активность α -галактозидазы А в плазме или клетках ниже нормы, но выше, чем у больных мужчин. Тяжелое течение болезни наблюдается лишь в редких случаях. Тем не менее женщинам с семейным анамнезом болезни Фабри необходимо обследовать даже в отсутствие симптомов, чтобы выявлять специфическую для данной семьи мутацию. Пренатальный диагноз при беременности мужским плодом осуществляют путем исследования активности α -галактозидазы А или поиска специфической мутации гена в клетках ворсин хориона, отбираемых в I триестре, или в культуре амниоцитов, полученных при амниоцентезе во II триестре беременности.

Лечение болезни Фабри симптоматическое. При длительной или частой парестезии в конечностях или приступах жгучей боли применяют фенитоин и/или карбамазепин. Многих больных удается спасти с помощью хронического гемодиализа или трансплантации почки. Безопасным и эффективным способом лечения становится заместительная терапия рекомбинантной α -галактозидазой. Введение фермента хорошо переносится больными. Такая терапия приводит к значительному снижению уровня тригексозилцерамида в эндотелиальных клетках сосудов почек, сердца и кожи, равно как и в клетках почечных клубочков.

Фукозидоз — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат недостаточность α -фукозидазы и накопление содержащих фукозу гликофинголипидов, гликопротеидов и олигосахаридов в лизосомах клеток печени, мозга и других органов (см. табл. 134.7). Расположение гена α -фукозидазы (хромосома 1, участок p24) и его специфические мутации известны. Большинство больных — жители Италии и США. Клинические фенотипы болезни отличаются крайним разнообразием. В наиболее тяжелых случаях фукозидоз проявляется на первом году жизни задержкой развития и соматическими нарушениями, сходными с таковыми при мукополисахаридозах. К ним относятся выступающий лоб, гепатоспленомегалия, грубые черты лица и макроглоссия. Отложения субстра-

тов α -фукозидазы в ЦНС приводит к дегенерации нейронов и смерти в детском возрасте. При более легком течении болезни отмечаются ангиокератомы. Такие больные живут дольше. Специфических методов лечения не существует. Болезнь диагностируют путем определения активности фермента в лейкоцитах или культуре фибробластов. Аналогичным способом выявляют носительство болезни и осуществляют пренатальную диагностику.

Болезнь Шиндлера. Это аутосомно-рецессивное заболевание проявляется нейродегенеративными расстройствами и обусловлено недостаточностью α -N-ацетилгалактозаминидазы и накоплением гликопептидов, содержащих и не содержащих остатки сиаловых кислот (см. табл. 134.7). Ген этого фермента картирован на хромосоме 22 (q13.1–13.2). Клиническая картина болезни непостоянна. Различают два основных фенотипа. Для одного из них (тип I) характерна нейроаксональная дистрофия, проявляющаяся в раннем детском возрасте. До 9–15 мес. ребенок развивается нормально, но затем нейродегенеративные расстройства быстро прогрессируют, приводя к выраженной задержке психомоторного развития, слепоте и частым миоклоническим судорогам. Болезнь типа II может проявляться в разном возрасте. Для нее характерны легкая психомоторная отсталость и ангиокератомы. Специфических способов лечения не существует. Диагноз устанавливают, определяя активность фермента в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов.

Метахроматическая лейкодистрофия. При этом аутосомно-рецессивном заболевании поражается белое вещество головного мозга. В основе лежит недостаточность арилсульфатазы А, которая гидролизует сульфатированные гликофинголипиды. Другая форма метахроматической лейкодистрофии обусловлена недостаточностью белка — активатора сфинголипидов (SAP1), необходимого для образования субстрат-ферментного комплекса. Недостаточность фермента приводит к накоплению гликофинголипидов в белом веществе мозга, что сопровождается демиелинизацией нервных волокон и развитием нейродегенеративного процесса. Ген арилсульфатазы А расположен на хромосоме 22 (q13.1), и известные его мутации делятся на две группы соответственно тяжести болезни.

Поздняя младенческая форма метахроматической лейкодистрофии, которая встречается наиболее часто, *клинически проявляется* на 12–18-м меся-

це жизни. Ребенок становится раздражительным, не умеет ходить, у него наблюдается «переразгибание» коленных суставов («вогнутые колени»). Глубокие сухожильные рефлексy снижены или полностью отсутствуют. Нарастает слабость и гипотония мышц, и по мере прогрессирования болезни возникают нистагм и миоклонические судороги, развивается атрофия зрительных нервов и тетрапарез. Такие дети обычно не доживают до 10-летнего возраста (см. табл. 134.7). Ювенильная форма болезни протекает менее остро. Первые симптомы — нарушение походки, снижение интеллекта, недержание мочи и эмоциональные сдвиги — могут появиться лишь в 20-летнем возрасте. Взрослая форма метахроматической лейкодистрофии проявляется после 20 лет, и ее симптомы сходны с вышеописанными, хотя на первый план выходят эмоциональная неустойчивость и психозы. При ювенильной и взрослой формах болезни также наблюдаются деменция, судороги, ослабление рефлексов и атрофия зрительных нервов. Для метахроматической лейкодистрофии характерно отложение метахроматических телец в белом веществе головного мозга. Эти тельца интенсивно окрашиваются периодной кислотой — реактивом Шиффа и альцианом синим. Включения телец видны в среднем и продолговатом мозге, варолиевом мосту, сетчатке и спинном мозге. Демиелинизация распространяется на периферические нейроны. Трансплантация костного мозга приводила к нормализации активности фермента в крови, но, по-видимому, не устраняла неврологические расстройства. Остается проводить лишь поддерживающие мероприятия.

Метахроматическую лейкодистрофию следует подозревать у каждого больного с соответствующими клиническими симптомами. Сниженная скорость распространения возбуждения по нервам, повышенное содержание белка в СМЖ, метахроматические отложения в биоптатах икроножного нерва и метахроматические гранулы в осадке мочи — все это указывает на метахроматическую лейкодистрофию. *Диагноз* подтверждает сниженная активность арилсульфатазы А в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. Дефицит белка — активатора сфинголипидов обнаруживают путем определения концентрации SAP1 в культуре фибробластов с помощью специфических антител. При всех формах метахроматической лейкодистрофии возможны выявление носительства патологии и пренатальная диагностика.

Множественная недостаточность сульфатаз. В основе этой аутосомно-рецессивной патологии лежит недостаточность трех ферментов: арилсульфатаз А, В и С. В результате в коре головного мозга и внутренних органах накапливаются сульфатиды, мукополисахариды и сульфаты стероидов, благодаря чему *клиническая картина* объединяет в себе признаки лейкодистрофии и мукополисахаридозов. Иногда наблюдается и тяжелый ихтиоз. Определение активности ферментов позволяет выявлять носителей болезни и осуществлять ее пренатальную диагностику. Специфических методов *лечения* не существует. Проводится лишь поддерживающая терапия.

Болезнь Краббе. Это аутосомно-рецессивное заболевание, называемое также *глободноклеточной лейкодистрофией*, заканчивается смертью в детском возрасте. В его основе лежат недостаточность галактоцереброзидазы и накопление в белом веществе мозга галактозилцерамида, который в норме содержится почти исключительно в миелиновых оболочках нервов. Локализация гена галактоцереброзидазы (хромосома 14, участок q31) и его мутации, приводящие к недостаточности фермента, известны. Быстро прогрессирующая младенческая форма болезни Краббе проявляется в раннем детском возрасте раздражительностью, судорогами и повышением тонуса мышц (см. табл. 134.7). Уже на первом году жизни начинается атрофия зрительных нервов и отмечается задержка умственного развития. В дальнейшем эти нарушения нарастают, развивается опистотонус, и больные погибают, не дожив до 3 лет. Вторая форма этой болезни проявляется несколько позже, обычно после 2-летнего возраста, но по клинической картине практически не отличается от более ранней младенческой формы. Трансплантация костного мозга, проведенная нескольким больным со второй формой болезни Краббе, не дала заметных результатов. Сколько-нибудь специфических методов *лечения* не существует. *Диагноз* устанавливают на основании результатов определения активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. Тем же путем можно выявить носителей болезни и осуществить пренатальную диагностику.

Болезнь Фарбера. В основе этой патологии, наследуемой как аутосомно-рецессивный признак, лежат недостаточность лизосомного фермента церамидазы и накопление церамида в разных органах, особенно в суставах. Болезнь начинается на

первом году жизни с болезненного опухания суставов и появления в этой области подкожных узелков (рис. 134.12), что иногда принимают за проявления ревматоидного артрита. В дальнейшем узлы или гразулемы образуются на голосовых связках, приводя к огрублению голоса и затрудненному дыханию. Больные дети плохо развиваются; в отдельных случаях возникают симптомы дисфункции ЦНС (см. табл. 134.7). Частые пневмонии могут приводить к смерти в подростковом возрасте. Специфического лечения в настоящее время не существует. Болезнь Фарбера подозревают при появлении у ребенка узелков над суставами в отсутствие других признаков ревматоидного артрита. В таких случаях следует определять активность церамидазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. Существуют возможности выявления носительства болезни и ее пренатальной диагностики.

Болезнь Волмана и болезнь накопления эфиров холестерина. Эти лизосомные болезни накопления наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В их основе лежат недостаточность кислой липазы и накопление эфиров холестерина и триглицеридов в пенистых клетках большинства внутренних органов. Ген лизосомной кислой липазы

расположен на хромосоме 10 (q24–q25). Болезнь Волмана характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями и очень рано приводит к смерти ребенка. Уже на первой неделе жизни возникает упорная рвота; наблюдаются вздутие живота, стеаторея, гепатоспленомегалия и задержка развития (см. табл. 134.7). Часто имеют место гиперлипопро-теидемия, нарушение функций печени и фиброз печени. Патогномичный признак — кальцификация надпочечников. Смерть обычно наступает до 6-месячного возраста.

Болезнь накопления эфиров холестерина — менее тяжелая форма заболевания, которая иногда проявляется лишь в зрелом возрасте. Единственным признаком может быть увеличение печени. Однако у таких больных резко возрастает риск раннего атеросклероза. Кальцификации надпочечников не происходит.

Диагностика и выявление носительства основаны на определении активности кислой липазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов, а пренатальная диагностика — на исследовании активности этого фермента в культуре ворсин хориона или амниоцитах. Специфических методов лечения обеих форм патологии не существует, хотя при болезни накопления эфиров холестерина применяют средства, блокирующие синтез холестерина в сочетании с холестирамином и особой диетой (см. п. 134.3).

Литература

- Elstein D., Abrahamov A., Hadas-Halpern I. et al. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358: 324–7.
- Eng C. M., Barikazemi M., Gordon R. E. et al. A phase 1/2 clinical trial of enzymereplacement in Fabry disease: Pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 711–22.
- Johnson W. G. The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases. *Neurology* 1981; 31: 1453–6.
- Mistry P. K., Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 817–38.
- Schiffmann R., Kopp J. B., Austin H. A. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
- Schuchman E. H., Desnick R. J. Types A and B Niemann Pick disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. / C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 2001.



Рис. 134.12. Предплечье 18-месячной девочки с болезнью Фарбера. Болезненная припухлость суставов и образование узелков. У ребенка предполагался ревматоидный артрит

134.5. МУКОЛИПИДОЗЫ

Margaret M. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)

I-клеточная болезнь (муколипидоз типа II) и псевдополидистрофия Гурлер (муколипидоз типа III) — это биохимически близкие редкие аутомно-рецессивные заболевания, имеющие ряд общих проявлений с синдромом Гурлер. Они обусловлены нарушением транспорта вновь синтезированных лизосомных ферментов. В норме эти ферменты поступают в лизосомы благодаря присутствию в них маннозо-6-фосфатных остатков, которые распознаются специфическими мембранными рецепторами лизосом. Маннозо-6-фосфатные маркеры лизосомных ферментов синтезируются в аппарате Гольджи в ходе двухстадийной ферментативной реакции. При муколипидозах II и III нарушена активность УДФ-N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, катализирующей первую стадию реакции. В результате лизосомные ферменты вместо лизосом попадают во внеклеточный матрикс, где из-за более щелочной, чем в лизосомах, среды теряют свою функцию. Недостаточность всех лизосомных ферментов приводит к накоплению в клетках и тканях множества различных субстратов. Диагноз муколипидозов II и III устанавливают на основании повышенной активности лизосомных ферментов (например, фосфотрансферазы) в сыворотке крови или сниженной их активности в культуре кожных фибробластов. Определение активности этих ферментов в клеточной культуре позволяет проводить пренатальную диагностику и выявление носительства этой патологии.

I-клеточная болезнь во многих отношениях напоминает синдром Гурлер, хотя проявляется в более раннем возрасте и не сопровождается повышенной экскрецией мукополисахаридов с мочой (см. табл. 134.7). В ряде случаев уже при рождении отмечают грубые черты лица с характерными аномалиями, тугоподвижность суставов и снижение тонуса мышц. Бывает и неиммунная водянка плода. У остальных больных резкая задержка психомоторного развития, огрубление черт лица, кифосколиоз и поясничный горб наблюдаются в годовалом возрасте. Часто имеют место врожденный вывих бедер, паховые грыжи и гингивит. Прогрессирующее нарушение психомотор-

ных функций приводит к смерти в раннем детстве. *Лечения* не существует.

Псевдополидистрофия Гурлер. При этой менее тяжелой патологии симптомы возникают позднее и больные живут гораздо дольше. Тугоподвижность суставов, низкорослость и множественный дизостоз отмечают в возрасте 4–5 лет. Деструкция бедренных суставов прогрессирует. При рентгенологическом исследовании обнаруживают низкое расположение крыльев подвздошных костей, уплотнение проксимальных эпифизов бедренных костей с X-образным искривлением их головок и гипоплазию верхней трети поясничных позвонков. Иногда развиваются помутнение роговицы, ретинопатия и астигматизм (см. табл. 134.7) и отмечается умственная отсталость. *Лечение*, включая ортопедическую помощь, симптоматическое.

Литература

- Matsuda I., Arashuma S., Mitsuyama T. et al. Prenatal diagnosis of I-cell disease. *Hum Genet* 1975; 30: 69.
 Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S. et al. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 1995.
 Varki A., Reitman M. L., Vannier A. et al. Demonstration of the heterozygous state for I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy by assay of N-acetylglucosaminylphosphotransferase in white blood cells and fibroblasts. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 717–29.

Глава 135

Нарушения углеводного обмена

Углеводы обеспечивают энергией большинство метаболических процессов. К наиболее важным углеводам относятся три моносахарида — глюкоза, галактоза и фруктоза — и полисахарид гликоген. Основные пути их превращений в организме показаны на рис. 135.1. Главным субстратом энергетического обмена у человека является глюкоза. Ее расходование компенсируется поступлением с пищей и процессом глюконеогенеза. Это позволяет поддерживать постоянный уровень глюкозы в крови. Метаболизм глюкозы по пути гликолиза (превращения глюкозы или гликогена в пируват)

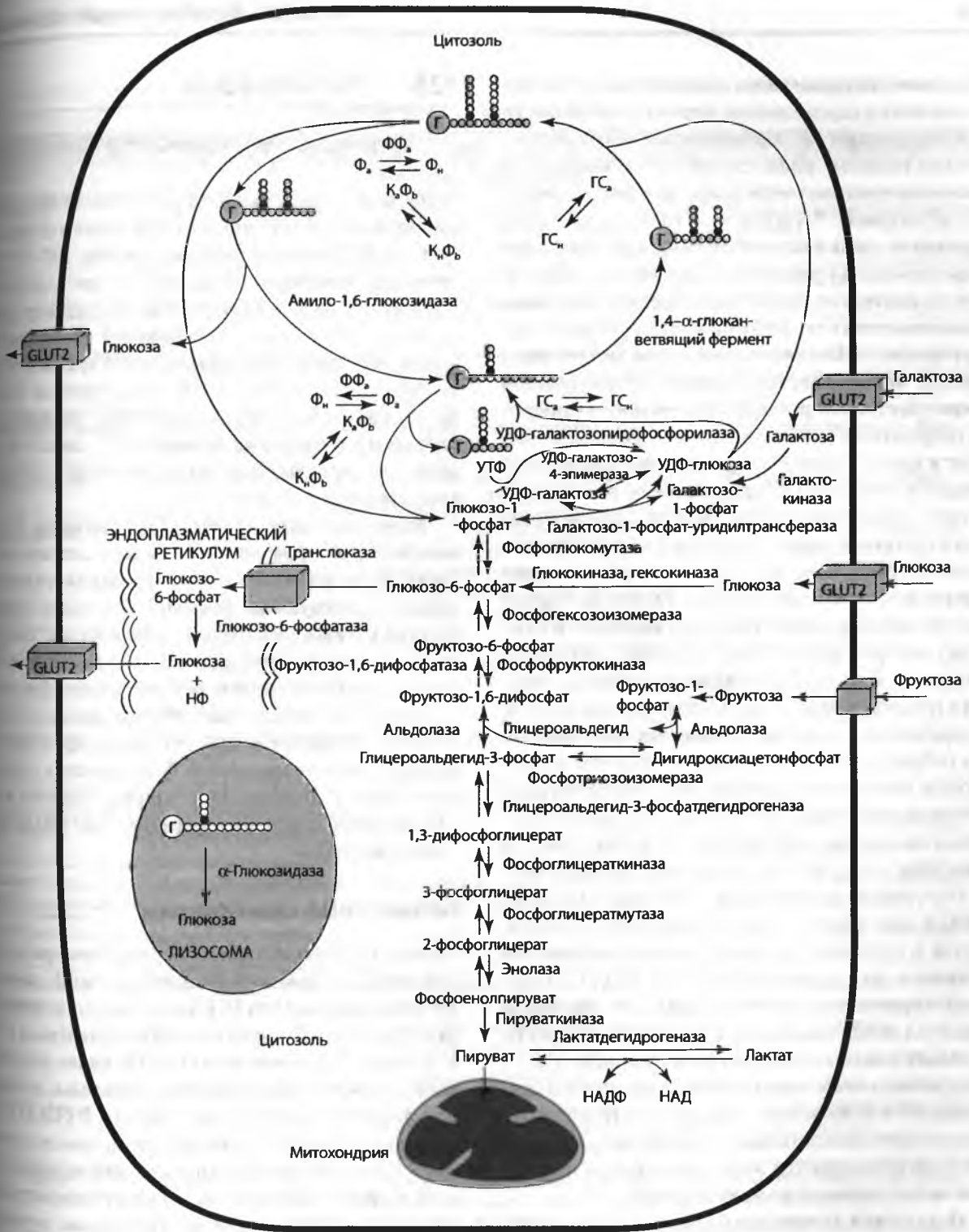


Рис. 135.1. Реакции углеводного обмена, нарушение которых лежит в основе гликогенозов и дефектов метаболизма галактозы и фруктозы (Beaudet A. R. Glycogen storage disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. / K. J. Isselbacher et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill Companies, 1994):

GS_а — активная гликогенсинтетаза; GS_н — неактивная гликогенсинтетаза; Ф_а — активная фосфорилаза; Ф_н — неактивная фосфорилаза; Ф_аФ_б — фосфатаза фосфорилазы А; К_аФ_б — активная киназа фосфорилазы В; К_нФ_б — неактивная киназа фосфорилазы В; Г — гликогенин (белок, участвующий в синтезе гликогена); НФ — неорганический фосфат

и/или митохондриального окислительного фосфорилирования (превращения пирувата в углекислоту и воду) приводит к образованию АТФ. Источниками глюкозы пищи служат полисахариды (в основном, крахмал) и дисахариды (лактоза, мальтоза и сахароза). В чистом виде глюкоза поступает в организм лишь в исключительных случаях. Уровень глюкозы в крови может поддерживаться и за счет ее синтеза из эндогенных предшественников (глюконеогенез), но активация этого процесса требует времени. Постоянная концентрация глюкозы в крови между приемами пищи обеспечивается преимущественно распадом печеночного гликогена, сопровождающимся быстрым выделением глюкозы в кровь. Гликоген служит основной формой запаса энергии и в мышцах, где он расходуется во время мышечной работы. Моносахариды галактоза и фруктоза также участвуют в энергетическом обмене клеток, но их роль в этом отношении менее значительна, чем роль глюкозы. Галактоза образуется из лактозы (состоящей из галактозы и глюкозы), которая присутствует в молоке и молочных продуктах. Она служит важным источником энергии в грудном возрасте, но для этого должна вначале превратиться в глюкозу. Экзогенная или эндогенная (образующаяся из глюкозы) галактоза входит в состав некоторых гликолипидов, гликопротеидов и гликозаминогликанов. Фруктоза поступает в организм в виде сахарозы (фруктоза + глюкоза) и чистой фруктозы, которой богаты фрукты, овощи и мед.

Нарушения метаболизма гликогена сопровождаются, как правило, его накоплением в тканях, откуда и произошло название *болезни накопления гликогена*, или *гликогенозы* (табл. 135.1). Нарушения процессов глюконеогенеза или гликолиза (включая обмен галактозы и фруктозы) обычно не приводят к накоплению гликогена (см. табл. 135.1). Нарушения метаболизма пирувата на пути его превращения в углекислоту и воду по ходу митохондриального окислительного фосфорилирования чаще сопровождаются лактатацидозом и некоторым накоплением гликогена в тканях.

Нарушения углеводного обмена проявляются разнообразными симптомами и могут быть причиной смерти. Во многих случаях помогает диетотерапия. Все гены, мутации которых обуславливают врожденные дефекты углеводного обмена, в настоящее время клонированы, их мутации идентифицированы.

135.1. ГЛИКОГЕНОЗЫ

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

К той или иной форме наследственных гликогенозов приводит дефект практически любого фермента синтеза или распада гликогена (см. рис. 135.1). При этом может изменяться как количество гликогена, так и его свойства. Гликогенозы обозначают цифрами в соответствии с хронологией их описания. Такая цифровая классификация (по крайней мере, до типа VII) все еще широко используется. Однако, исходя из вида преимущественно поражаемых тканей и клинических проявлений, гликогенозы можно разделить также на печеночные и мышечные (см. табл. 135.1).

Известно более 12 форм гликогенозов. Те из них, которые проявляются в раннем детском возрасте, чаще всего обусловлены недостаточностью одного из следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз типа I), лизосомной кислой α -глюкозидазы (тип II), амило-1,6-глюкозидазы (тип III), 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента (тип IV) и печеночной киназы фосфорилазы (тип IX). В зрелом возрасте обычно проявляется недостаточность мышечной фосфорилазы (гликогеноз типа V, болезнь Мак-Ардла). Частота всех гликогенозов составляет примерно 1:20 000 живых новорожденных.

Печеночные гликогенозы

Печень преимущественно поражается при недостаточности глюкозо-6-фосфатазы (тип I), амило-1,6-глюкозидазы (тип III), 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента (тип IV), печеночной фосфорилазы (тип VI), киназы фосфорилазы (тип IX, ранее называвшийся типом VIa) и гликогенсинтетазы, а также при дефекте транспортера глюкозы-2 (GLUT-2). Поскольку уровень глюкозы в крови зависит от обмена углеводов именно в печени, для заболеваний этой группы характерна не только гепатомегалия, но и гипогликемия нощак. Некоторые печеночные гликогенозы (типы III и IV) приводят к циррозу печени. Поражаться могут и другие органы. Так, при гликогенозе типа I нарушается функция почек, а при гликогенозах типов III, IV и некоторых редких формах недостаточности киназы фосфорилазы развивается миопатия.

Таблица 135.1

Нарушения углеводного обмена

Заболевание	Дефектный фермент	Клинические проявления	Примечания
<i>Печеночные гликогенозы</i>			
Ia / Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	Задержка роста, гепатомегалия, гипогликемия, повышенный уровень в крови лактата, холестерина и мочевой кислоты	Встречается часто; тяжелая гипогликемия
Ib	Глюкозо-6-фосфаттрансфераза	Как при типе Ia + нейтропения и нарушение функции нейтрофилов	10 % от типа Ia
II / Помпе Шагендерская форма	Кислая мальтаза (кислая α -глюкозидаза)	Кардиомегалия, мышечная гипотония, гепатомегалия; начало: от рождения до 6 мес.	Встречается часто; смерть от сердечно-легочной недостаточности к 2-летнему возрасту
Овечьья форма	Кислая мальтаза (кислая α -глюкозидаза)	Миопатия, кардиомиопатия; начало: в детстве	Остаточная активность фермента
Взрослая форма	Кислая мальтаза (кислая α -глюкозидаза)	Миопатия, дыхательная недостаточность; начало: зрелый возраст	Остаточная активность фермента
IIIa/Кори или Форбса	Амило-1,6-глюкозидаза в печени и мышцах	В детстве: гепатомегалия, задержка роста, слабость мышц, гипогликемия, гиперлиппротеидемия, повышение активности трансаминаз; с возрастом печеночные симптомы ослабевают	Встречается часто; гипогликемия средней тяжести
IIIb	Печеночная амило-1,6-глюкозидаза (активность фермента в мышцах нормальная)	Печеночные симптомы как при типе IIIa; мышечные симптомы отсутствуют	15 % от типа III
IV / Андерсен	1,4- α -глюкан-ветвящий фермент	Задержка развития, мышечная гипотония, гепатомегалия, спленоmegалия, прогрессирующий цирроз печени (смерть обычно до 5-летнего возраста)	Существует редкий нейромышечный вариант
VI / Герса	Печеночная фосфорилаза	Гепатомегалия, легкая гипогликемия, гиперлиппротеидемия и кетонемия	Встречается редко; доброкачественный гликогеноз
Недостаточность киназы фосфорилазы	Киназа фосфорилазы	Гепатомегалия, легкая гипогликемия, гиперлиппротеидемия и кетонемия	Встречается часто; доброкачественный гликогеноз
Недостаточность гликогенсинтетазы	Гликогенсинтетаза	Сонливость и усталость ранним утром, гипогликемия натощак и кетонемия	Снижение запасов гликогена в печени
Синдром Фанкони-Биккеля	Транспортер глюкозы-2 (GLUT-2)	Задержка развития, рахит, гепатомегалия, нарушение функции проксимальных канальцев почек, нарушение утилизации глюкозы и галактозы	GLUT-2 экспрессируется в печени, почках, поджелудочной железе и кишечнике
<i>Мышечные гликогенозы</i>			
V / Мак-Ардла	Мышечная фосфорилаза	Непереносимость физической нагрузки, мышечные спазмы, повышенная утомляемость	Встречается часто; преимущественно у мужчин
VI / Таруи	Фосфофруктокиназа	Непереносимость физической нагрузки, мышечные спазмы, гемолитическая анемия, миоглобинурия	Распространена среди японцев и евреев-ашкенази
Недостаточность фосфолицираткиназы	Фосфолицираткиназа	Как при типе V	Встречается редко; сцеплена с X-хромосомой
Недостаточность фосфолициратмутаза	M-субъединица фосфолициратмутаза	Как при типе V	Встречается редко; большинство больных — афроамериканцы
Недостаточность лактатдегидрогеназы	M-субъединица ЛДГ	Как при типе V	Встречается редко

Окончание табл. 135.1

Заболевание	Дефектный фермент	Клинические проявления	Примечания
Нарушения обмена галактозы			
Галактоземия с недостаточностью трансферазы	Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза	Рвота, гепатомегалия, катаракта, аминокидурия, задержка развития	У больных афроамериканского происхождения протекает легче
Недостаточность галактокиназы	Галактокиназа	Катаракты	Доброкачественная
Генерализованная недостаточность уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы	Уридиндифосфатгалактозо-4-эпимераза	Как при недостаточности трансферазы + мышечная гипотония и нейросенсорная глухота	Существует доброкачественный вариант
Нарушения обмена фруктозы			
Доброкачественная фруктозурия	Фруктокиназа	Восстанавливающее вещество в моче	Доброкачественная
Наследственная непереносимость фруктозы	Фруктозо-1-фосфатальдолаза	Острые приступы: рвота, потливость, сонливость. Хронические: задержка развития, печеночная недостаточность	При ограничении фруктозы прогноз хороший
Нарушения глюконеогенеза			
Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы	Фруктозо-1,6-дифосфатаза	Эпизодическая гипогликемия, удушье, ацидоз	Встречается редко
Недостаточность фосфоенолпируваткарбоксихиназы	Фосфоенолпируваткарбоксихиназа	Гипогликемия, гепатомегалия, мышечная гипотония, задержка развития	При исключении голодания прогноз хороший
Нарушения обмена пирувата			
Дефект пируватдегидрогеназного комплекса	Пируватдегидрогеназа	Неонатальная форма крайне тяжелая (смертельная); позднее проявляющаяся — лактацидоз, психомоторная заторможенность и задержка развития	Чаще всего вследствие дефекта α -субъединицы E1; сцеплен с X-хромосомой
Недостаточность пируваткарбоксилазы	Пируваткарбоксилаза	Как при недостаточности пируватдегидрогеназы	Встречается редко; аутосомно-рецессивная
Нарушения дыхательной цепи (болезнь окислительного фосфорилирования)	Комплекс I-V (разные мутации мтДНК)	Гетерогенные с поражением многих органов и систем	Митохондриальное наследование
Прочие нарушения углеводного обмена			
Пентозурия	L-ксилулозоредуктаза	Восстанавливающее вещество в моче	Доброкачественная

Гликогеноз типа I (недостаточность глюкозо-6-фосфатазы или глюкозо-6-фосфаттранслоказы, болезнь Гирке)

В основе гликогеноза типа I лежит полная или частичная недостаточность глюкозо-6-фосфориллазы в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Эту болезнь разделяют на два подтипа: Ia, при котором имеет место недостаточность глюкозо-6-фосфориллазы, и Ib, при котором нарушена активность транслоказы, переносящей глюкозо-6-фосфат через мембрану митохондрий. В обоих случаях в печени нарушается превращение глюкозо-6-фос-

фата в глюкозу, у больных легко развивается гипогликемия натошак.

Гликогеноз типа I наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген глюкозо-6-фосфатазы расположен на хромосоме 17 (17q21), а ген транслоказы — на хромосоме 11 (q23). Наиболее часто встречающиеся мутации этих генов известны. Анализ ДНК позволяет выявлять носительство болезни Гирке и осуществлять ее пренатальную диагностику.

Клинические проявления. Гликогеноз типа I может проявляться гипогликемией и лактаци-

дозом у новорожденных, но чаще обнаруживается в 3–4-месячном возрасте, когда увеличивается печень и/или развиваются гипогликемические судороги. Характерные признаки — кукольное лицо с толстыми щеками, относительно тонкие конечности, низкорослость и выпяченный из-за гепатомегалии живот; почки также увеличены, но размеры селезенки и сердца нормальные.

Отличительными чертами болезни Гирке являются гипогликемия, лактатацидоз, гиперурикемия и гиперлипопротеидемия. Гипогликемия и лактатацидоз развиваются уже при непродолжительном голодании; подагра, несмотря на гиперурикемию, у маленьких детей развивается редко. Даже при выраженной гепатомегалии активность печеночных трансаминаз остается практически нормальной. Периодически возникает понос, механизм которого неизвестен. Нарушение агрегации тромбоцитов часто проявляется кровоподтеками и носовыми кровотечениями.

Из-за резкого повышения уровня триглицеридов плазма может иметь молочный вид. Содержание холестерина и фосфолипидов также увеличено, но в меньшей степени. Изменения липидного профиля напоминают гиперлипопротеидемию типа IV и характеризуются повышением уровня ЛПОНП, ЛПНП и нарушением соотношения апопротеинов (повышенное содержание апоВ, апоС и апоЕ на фоне нормального или даже сниженного уровня апоА и апоD). При гистологическом исследовании печени обнаруживают увеличенные гепатоциты, переполненные гликогеном и жиром. Особенно заметны крупные липидные капли. Иногда отмечается фиброз.

Все эти изменения типичны для обоих подтипов гликогеноза типа I, но для подтипа Ib характерны также нейтропения и нарушение функции нейтрофилов, что приводит к частым бактериальным инфекциям. Обычно наблюдаются изъязвления слизистой оболочки полости рта и неспецифический язвенный колит. Описаны также отдельные случаи гликогеноза подтипа Ib без нейтропении и подтипа Ia с нейтропенией.

Хотя при гликогенозе типа I поражается в основном печень, в патологический процесс вовлекаются и многие другие органы. Часто отмечается задержка полового развития. Почти у всех женщин УЗИ выявляет признаки СПКЯ, но такие его проявления, как угри и гирсутизм, отсутствуют. Пока неясно, сказываются ли выявляемые при УЗИ

изменения на овуляции и фертильности. Ближе к периоду полового развития возникают симптомы подагры, обусловленной длительной гиперурикемией. Нарушения липидного обмена повышают риск панкреатита. Дислипопротеидемия в сочетании с повышенной агрегацией эритроцитов способствует развитию атеросклероза. Однако ранний атеросклероз наблюдается лишь в редких случаях. Возможно, защитную роль играет снижение агрегации тромбоцитов и нарушение окисления липопротеидов. В зрелом возрасте часто возникают переломы на фоне рентгенологических признаков остеопении, причем значительное снижение минеральной плотности лучевой кости отмечается еще до периода полового развития.

К 20–30 годам у большинства больных образуются аденомы печени, которые могут кровоточить, а иногда перерождаются в злокачественные опухоли. К другим осложнениям относится легочная гипертензия и патология почек.

Практически у всех больных старше 20 лет выявляют протеинурию и у многих находят артериальную гипертонию, мочекаменную болезнь, нефрокальциноз и нарушение клиренса креатинина. Протеинурии часто предшествует повышение СКФ, увеличение почечного кровотока и микроальбуминурия. В молодом возрасте о нарушении работы почек могут свидетельствовать лишь повышение СКФ и почечного кровотока. На более поздних стадиях заболевания при биопсии обнаруживается фокально-сегментарный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. В ряде случаев развивается ХПН, требующая гемодиализа и трансплантации почки. К другим нарушениям почек относятся амилоидоз, синдром Фанкони–Биккеля, снижение экскреции цитрата, повышенные экскреции кальция и дистальноканальцевый ацидоз.

Диагностика. Гликогеноз типа I можно заподозрить на основании клинических проявлений и повышенного содержания лактата и липидов в сыворотке крови. Введение глюкогона или адреналина практически не повышает уровня глюкозы в крови, но концентрация лактата при этом значительно возрастает. Окончательный диагноз требует биопсии печени и доказательства сниженной активности глюкозо-6-фосфатазы или транслоказы в биоптате. В большинстве случаев диагноз можно установить путем выявления мутации генов этих ферментов.

Лечение. Лечение направлено на поддержание нормального уровня глюкозы в крови. Это достигается либо введением глюкозы через назогастральный зонд, либо приемом внутрь сырого кукурузного крахмала. В раннем детстве кормление по каплям через зонд следует начинать сразу после установления диагноза. В течение ночи вводят либо специальные смеси, либо только глюкозу или ее полимеры. В дневные часы ребенок должен часто получать пищу с высоким содержанием углеводов.

Из сырого кукурузного крахмала глюкоза высвобождается медленно, и детям до 2-летнего возраста его следует давать в дозе 1,6 г/кг каждые 4 ч. Когда ребенок становится старше, крахмал начинают давать по 1,75–2,5 г/кг каждые 6 ч. Количество фруктозы и галактозы в рационе сводят к минимуму, поскольку они с трудом превращаются в глюкозу. Необходимо добавлять к диете мультивитамины и кальций. Диетотерапия уменьшает степень гиперурикемии и гиперлиппротеидемии, улучшает функцию почек и замедляет развитие ХПН. Однако уровень мочевой кислоты и липидов, особенно в зрелом возрасте, нормализуется не полностью. Дальнейшего снижения гиперурикемии можно добиться с помощью ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола. Для борьбы с гиперлиппротеидемией используют ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы и производные фибровой кислоты (см. п. 134.3). При микроальбуминурии (раннем признаке нарушения функции почек) применяют ингибиторы АПФ, например каптоприл. Профилактике или замедлению развития нефрокальциноза и мочекаменной болезни способствуют добавки цитрата.

При гликогенозе подтипа Ib вводят гранулоцитарный (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) колониестимулирующие факторы, которые уменьшают степень нейтропении, снижают количество и тяжесть бактериальных инфекций и смягчают течение хронического язвенного колита.

В качестве радикальной меры ряд авторов предлагают ортотопическую трансплантацию печени, однако ближайшие и отдаленные осложнения этой операции делают ее возможной лишь в исключительных случаях, главным образом — при злокачественных опухолях печени. При крупных аденомах можно использовать чрескожные инъекции этанола. Перед любым хирургическим вмешательством

необходимо оценить состояние свертывающей системы крови и тщательно компенсировать нарушения обмена веществ. Время кровотечения нормализуют вливанием большого количества глюкозы в течение 24–48 ч перед операцией. Снижению кровоточивости способствует введение десмопрессина. Раствор Рингера с лактатом применять нельзя, поскольку он содержит лактат, а не глюкозу. На протяжении всей операции следует поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови, используя для этого ее 10% раствор.

Прогноз. Раньше гликогеноз типа I часто приводил к смерти больных и прогноз касался лишь выживших. У больных, получавших в детстве недостаточное лечение, нередко развивались отдаленные осложнения. В настоящее время ранняя диагностика и эффективное лечение значительно улучшили прогноз этого заболевания. Тем не менее серьезной угрозой остается поражение почек и образование аденом печени.

Гликогеноз типа III (недостаточность амило-1,6-глюкозидазы, лимитдекстриноз)

В основе гликогеноза типа III лежит недостаточность амило-1,6-глюкозидазы, отщепляющей от главной цепи гликогена его боковые цепи. Этот фермент вместе с фосфорилазой ответствен за полный распад гликогена; при его недостаточности накапливается аномальный гликоген с укороченными боковыми цепями, напоминающий остаток декстрина.

Лимитдекстриноз наследуется как аутосомно-рецессивный признак и встречается у представителей разных этнических групп, но чаще среди евреев-сефардов (выходцев из Северной Африки). Ген амило-1,6-глюкозидазы расположен на хромосоме 1 (1p21). Найдено более 30 разных его мутаций, причем две мутации в 3-м экзоне (17delAG и Q6X) типичны для гликогеноза IIIb (подтипа гликогеноза типа III), при котором скелетная мускулатура остается интактной. Анализ ДНК и выявление специфических мутаций позволяют обнаруживать носительство дефекта и осуществлять пренатальную диагностику.

Недостаточность амило-1,6-глюкозидазы обуславливает гепатомегалию, гипогликемию, низкорослость, ту или иную степень миопатии и кардиомиопатию. Обычно поражаются и печень и мышцы, и в этих случаях болезнь называют *гликогенозом*

типа IIIa. Однако примерно у 15% больных в процессе вовлекается только печень, и тогда болезнь называют гликогенозом типа IIIb (рис. 135.2).



Рис. 135.2. Рост и развитие больного с гликогенозом типа IIIb. Недостаточность амило-1,6-глюкозидазы в печени при нормальной активности фермента в мышцах. В детстве отмечалась гепатомегалия, гипогликемия и задержка роста. После полового развития гепатомегалия и гипогликемия исчезли; окончательный рост нормальный. Слабость и атрофия мышц отсутствуют. Это отличается от клинической картины гликогеноза типа IIIa, при котором наблюдается прогрессирующая миопатия в зрелом возрасте

Клинические проявления. В раннем детском возрасте болезнь практически неотличима от гликогеноза типа I; в обоих случаях наблюдается гепатомегалия, гипогликемия, гиперлиппротеидемия и задержка роста. Иногда увеличивается и селезенка, но почки сохраняют нормальные размеры. Важно отметить, что у большинства больных с гликогенозом типа III гепатомегалия и печеночные симптомы с возрастом становятся менее выраженными, а после полового созревания вообще исчезают. Тем не менее в отдельных случаях, особенно среди японцев, возможно развитие цирроза печени. Наблюдались и аденомы печени, причем среди больных французского происхождения их частота может достигать 25%. Злокачественная трансформация аденом нехарактерна, но у двух больных на последних стадиях цирроза печени развился пече-

ночноклеточный рак. Поражение мышечной ткани (гликогеноз типа IIIa) в детском возрасте обычно незаметно, но к 30–40 годам становится очевидным, проявляясь медленно прогрессирующей слабостью мышц и повышенной утомляемостью. Электромиография (ЭМГ) обнаруживает распространенную миопатию; нарушается и проведение возбуждения по нервам. Обычно находят гипертрофию желудочков сердца, но явное нарушение функции сердца встречается редко. В ряде случаев печеночные симптомы выражены столь незначительно, что болезнь диагностируется лишь в зрелом возрасте, когда возникают нервно-мышечные нарушения. Начальные проявления можно принять за болезнь Шарко–Мари–Тута. Нередко обнаруживается СПКЯ, хотя фертильность, как правило, не снижается.

Обычно имеет место гипогликемия и гиперлиппротеидемия. В отличие от гликогеноза типа I, значительно возрастает активность печеночных трансаминаз и кетоновых тел (кетонацидоз при голодании), но концентрация лактата и мочевой кислоты в крови остается нормальной. Введение глюкагона через 2 ч после завтрака с большим количеством углеводов вызывает нормальное повышение уровня глюкозы в крови, но после ночного голодания глюкагон уже почти не действует. О поражении скелетных мышц судят по активности КФК в сыворотке крови. Однако нормальный ее уровень не исключает недостаточности мышечной амило-1,6-глюкозидазы.

Диагностика. При гистологическом исследовании биоптатов печени видны переполненные гликогеном гепатоциты и фиброзные перегородки. Фиброз и малое содержание жира в печени отличаются тип III гликогеноза от типа I. Фиброз может быть минимальным и захватывать лишь перипортальную область или достигать степени узелкового цирроза, но в большинстве случаев, по-видимому, не прогрессирует.

У больных с миопатией и печеночными симптомами (подтип IIIa) недостаточность амило-1,6-глюкозидазы обнаруживается не только в печени и мышцах, но и в других тканях — сердце, эритроцитах и в культуре фибробластов. В отсутствие клинических или лабораторных признаков миопатии недостаточность фермента ограничена печенью (подтип IIIb). Окончательный диагноз требует определения активности фермента в печени и/или мышцах. Неинвазивным диагностическим

методом, позволяющим к тому же в большинстве случаев дифференцировать подтипы этого гликогена, является анализ мутаций.

Лечение. При гликогенозе типа III диетотерапия менее обязательна, чем при гликогенозе типа I. С гипогликемией, если она есть, обычно справляются путем частого кормления углеводной пищей с добавлением сырого кукурузного крахмала. Ночью крахмал вводят капельно через назогастральный зонд. Гипогликемию предотвращает также богатая белками диета (в дневные часы) и введение белковых растворов по ночам, поскольку аминокислоты служат субстратами глюконеогенеза, а этот процесс при гликогенозе типа III не нарушен. Надежных способов лечения прогрессирующей миопатии не существует. Больные не нуждаются в ограничении фруктозы и галактозы в диете. На конечных стадиях цирроза и/или при раке печени проводили трансплантацию этого органа.

Гликогеноз типа IV (недостаточность 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента, амилопектиноз, или болезнь Андерсен)

Недостаточность 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента приводит к накоплению аномального, плохо растворимого гликогена. Это заболевание называют амилопектинозом, потому что гликоген в таких случаях менее разветвлен и имеет более длинные линейные участки, содержащие α -1,4-гликозидные связи, что характерно для структуры амилопектина.

Гликогеноз типа IV наследуется аутосомно-рецессивным путем. Ген 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента расположен на хромосоме 3 (3p21); известны его мутации, лежащие в основе болезни, и их характеристика в каждом отдельном случае позволяет предвидеть клиническую картину заболевания.

Клинические проявления. Амилопектиноз клинически неоднороден. Для наиболее частой классической его формы характерен прогрессирующий цирроз печени. Начальные признаки — гепатоспленомегалия и плохое развитие — появляются в первые 18 мес. жизни. Постепенно развиваются портальная гипертензия, асцит, варикозное расширение вен пищевода и печеночная недостаточность, от которой больные погибают к 5-летнему возрасту. В редких случаях поражение печени не прогрессирует.

Имеются сообщения и о нервно-мышечной форме болезни. Ее проявления разнообразны: 1) тяжелая гипотония и атрофия мышц; поражение

нейронов с момента рождения; смерть наступает в неонатальном периоде; 2) миопатия и поражение миокарда в старшем детском возрасте; 3) диффузное поражение центральной и периферической нервной системы у взрослых, сопровождающееся накоплением в нейронах полиглюкозанных телец (так называемая *болезнь полиглюкозанных телец*). Диагноз в последнем случае требует определения активности 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента в лейкоцитах или биоптатах нервной ткани, поскольку его недостаточность ограничена именно этими клетками.

Диагностика. Отложение атипичного гликогена выявляется в печени, сердце, мышцах, коже, кишечнике, головном и спинном мозге и в периферических нервах. В печени развивается мелкоузловой цирроз. При гистологическом исследовании в гепатоцитах видны слабо окрашенные базофильные включения, которые представляют собой крупнозернистые ШИК-позитивные отложения, частично устойчивые к амилазе. При электронной микроскопии помимо α - и β -частиц гликогена обнаруживают волокнистые агрегаты, характерные для амилопектина. Характерное окрашивание цитоплазматических включений и электронно-микроскопическая картина могли бы иметь диагностическое значение, но аналогичные гистологические признаки наблюдались и при полисахаридозах без недостаточности 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента. Для подтверждения диагноза необходимо установить недостаточность именно этого фермента в печени, мышцах, в культуре фибробластов кожи или в лейкоцитах. С целью пренатальной диагностики активность 1,4- α -глюкан-ветвящего фермента определяют в культивируемых амниоцитах или ворсинках хориона.

Лечение. Методов специфической терапии гликогеноза типа IV не существует. При прогрессирующей печеночной недостаточности проводили трансплантацию печени, но поскольку при данном заболевании поражаются многие органы, отдаленные последствия этой операции неизвестны.

Гликогеноз типа VI (недостаточность печеночной фосфорилазы, болезнь Герса)

Описано лишь немного случаев с доказанной недостаточностью печеночной фосфорилазы. Болезнь проявляется в раннем детстве гепатомегалией и задержкой роста, но в дальнейшем протекает доброкачественно. Гипогликемия, гиперлиппротеиде-

мия и кетоацидоз, если и имеют место, обычно выражены слабо. Уровень молочной и мочевой кислот в крови нормальный. Миокард и скелетные мышцы не поражаются. Гепатомегалия и отставание в росте с возрастом становятся все менее выраженными и к периоду полового развития, как правило, полностью исчезают. Лечение симптоматическое. Диета с высоким содержанием углеводов и частый прием пищи предотвращают гипогликемию; большинство больных не нуждаются в специальном лечении. Ген печеночной фосфорифлазы локализован на хромосоме 14 (14q21–22), и его мутации, лежащие в основе болезни, известны.

Гликогеноз типа IX (недостаточность киназы фосфорифлазы)

К этому типу относят гетерогенную группу гликогенозов. К активации фосфорифлазы, катализирующей скорость-лимитирующий этап гликогенолиза, приводит каскад ферментативных реакций, в которых участвуют аденилатциклаза, цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа А) и киназа фосфорифлазы. Последний фермент состоит из четырех субъединиц, кодируемых разными генами, которые расположены на разных хромосомах и по-разному экспрессируются в разных тканях. Основным стимулятором этого каскада реакций является глюкагон. В основе гликогеноза типа IX может лежать недостаточность любого фермента, участвующего в активации фосфорифлазы, но чаще всего встречается недостаточность именно киназы фосфорифлазы.

При классификации таких гликогенозов по номерам (от VIа до IX) возможна путаница. Целесообразнее поэтому дифференцировать их в соответствии с поражением тех или иных органов и способом наследования.

Сцепленная с X-хромосомой недостаточность киназы фосфорифлазы. Это частая форма печеночного гликогеноза. Активность фермента может быть снижена также в эритроцитах и лейкоцитах, но в мышцах она остается нормальной. В типичных случаях у ребенка в возрасте 1–5 лет отмечается задержка роста, а иногда и гепатомегалия. Уровень холестерина, триглицеридов и печеночных ферментов в плазме слегка повышен. На фоне голодания может развиваться кетонемия. Содержание молочной и мочевой кислот в плазме, а также реакция глюкозы крови на глюкагон нормальные. Гипогликемия, если и имеет место,

выражена в легкой степени. С возрастом исчезает гепатомегалия, постепенно нормализуются биохимические показатели и в большинстве случаев достигается нормальный окончательный рост. Недостаточность киназы фосфорифлазы сохраняется, но клинические симптомы у взрослых больных отсутствуют. При гистологическом исследовании печени видны нагруженные гликогеном гепатоциты, причем агрегаты гликогена (α -частицы в форме розеток) выглядят более рыхлыми, чем при гликогенозе типов I и III. Могут присутствовать фиброзные перегородки и признаки воспаления.

Структурный ген печеночной изоформы α -субъединицы киназы фосфорифлазы расположен на хромосоме X (Xp22); мутации этого гена выяснены.

Аутосомная недостаточность печеночной и мышечной киназы фосфорифлазы

Описан ряд случаев аутосомного наследования недостаточности киназы фосфорифлазы в печени и клетках крови. Как и при сцепленной с X-хромосомой форме, болезнь проявляется в раннем детстве гепатомегалией и задержкой роста. У некоторых больных отмечается снижение мышечного тонуса. Активность фермента в мышцах также снижена. В основе данной патологии лежат мутации гена β -субъединицы киназы фосфорифлазы.

Аутосомная недостаточность печеночной киназы фосфорифлазы

В данном случае имеют место мутации гена ячико-печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорифлазы (PHKG2). Заболевание протекает тяжелее, чем при сцепленной с X-хромосомой недостаточности фермента; у больных часто развивается цирроз печени.

Недостаточность мышечной киназы фосфорифлазы

Описано всего несколько случаев, в которых недостаточность киназы фосфорифлазы ограничивалась мышечной тканью. У больных (как мужчин, так и женщин) развиваются либо судороги и миоглобинурия при физической нагрузке, либо слабость и атрофия мышц. Активность киназы фосфорифлазы в печени и клетках крови нормальна. Гепатомегалия и кардиомегалия отсутствуют. Структурный ген мышечной изоформы α -субъединицы фермента расположен на хромосоме X (Xq12). У больных мужского пола выявлена его мутация.

Недостаточность киназы фосфорилазы миокарда

У таких больных уже в грудном возрасте отмечается кардиомиопатия, которая быстро прогрессирует и приводит к смерти от сердечной недостаточности. В скелетных мышцах и печени (в отличие от миокарда) активность киназы фосфорилазы остается нормальной.

Диагностика. Окончательный диагноз при любой форме недостаточности киназы фосфорилазы требует определения ее активности в пораженных тканях. Обычно активность фермента определяют в лейкоцитах и эритроцитах, но в силу существования многих его изоформ, если не исследовать печень, мышцы или сердце, возможны диагностические ошибки.

Лечение. При недостаточности печеночной киназы фосфорилазы используют диету с высоким содержанием углеводов и частое кормление для предотвращения гипогликемии. Большинство больных в специальном лечении не нуждаются. Прогноз хороший. Единственным способом лечения смертельной формы изолированной недостаточности киназы фосфорилазы в миокарде в настоящее время остается трансплантация сердца.

Недостаточность гликогенсинтетазы

Недостаточность печеночной гликогенсинтетазы приводит к резкому снижению запасов гликогена в печени. Ранним утром (до завтрака) маленькие дети выглядят сонливыми и бледными, у них развивается рвота и быстрая утомляемость, а иногда и судороги, связанные с гипогликемией и кетонемией. Содержание лактата и аланина в крови снижено. Гиперлиппротеидемия и гепатомегалия отсутствуют. После введения глюкозы отмечается длительная гипергликемия на фоне нормального уровня инсулина в крови. **Диагноз** подтверждают путем определения активности гликогенсинтетазы в биоптатах печени. **Лечение** сводится к частому приему богатой белком пищи с добавками сырого крахмала в ночное время. В основе заболевания лежат мутации гена печеночной гликогенсинтетазы, расположенного на хромосоме 12 (12p12.2).

Печеночный гликогеноз с почечным синдромом Фанкони (синдром Фанкони-Биккеля)

В основе этой редкой аутосомно-рецессивной патологии лежат дефекты транспортера глюкозы

(GLUT-2), который переносит глюкозу в обоих направлениях через мембраны гепатоцитов, β -клеток поджелудочной железы и базолатеральных мембран эпителиальных клеток кишечника и почек. Заболевание характеризуется дисфункцией проксимальных почечных канальцев, нарушением утилизации глюкозы и галактозы и накоплением гликогена в печени и почках.

На первом году жизни у больных детей имеются следующие *клинические симптомы*: плохо развиваются, признаки рахита, из-за увеличения печени и почек живот выпячен. При лабораторных исследованиях обнаруживают глюкозурию, фосфатурию, общую аминоацидурию, потерю бикарбоната, гипофосфатемию, повышение активности щелочной фосфатазы в крови и рентгенологические признаки рахита. Отмечается также легкая гипогликемия и гиперлиппротеидемия натощак. Печеночные трансаминазы и уровень молочной и мочевой кислоты в плазме обычно нормальны. Толерантность к глюкозе и галактозе нарушена: дефект GLUT-2 препятствует поглощению печенью и этих сахаров.

При биопсии обнаруживают большое количество гликогена в гепатоцитах и клетках проксимальных почечных канальцев, что объясняется, по-видимому, нарушением транспорта глюкозы из этих клеток.

Специфического *лечения* не существует. Задержка роста продолжается и в более зрелом возрасте. Симптоматические меры включают компенсацию потерь воды и электролитов, введение витамина D, ограничение приема галактозы и диету, аналогичную той, которая применяется при сахарном диабете. Частый прием небольшого количества пищи с достаточным содержанием калорий способствует росту больных.

Мышечные гликогенозы

Гликоген в мышцах служит источником субстратов, при окислении которых образуется АТФ, необходимая для мышечного сокращения. Мышечные гликогенозы делятся на две группы. Первая характеризуется нарастающей слабостью и атрофией скелетных мышц и/или кардиомиопатией и связана с недостаточностью разрушающего гликоген лизосомного фермента — кислой α -глюкозидазы (гликогеноз типа II). Вторая же, при которой нарушен энергетический обмен в мышцах, харак-

характеризуется мышечной болью, непереносимостью физической нагрузки, миоглобинурией и быстрой утомляемостью. К этой группе мышечных гликогенозов относится недостаточность мышечной фосфорилазы (болезнь Мак-Ардла, тип V), а также недостаточность фосфофруктокиназы (тип VII), фосфоглицераткиназы, фосфоглицератмутазы или ЛДГ. При недостаточности некоторых из этих ферментов наблюдается также та или иная степень гемолиза, что свидетельствует о генерализованном нарушении метаболизма глюкозы.

Гликогеноз типа II (недостаточность лизосомной кислой α -1,4-глюкозидазы, болезнь Помпе)

В основе гликогеноза типа II лежит недостаточность лизосомного фермента — кислой α -1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы), которая разрушает гликоген в лизосомах. В результате гликоген накапливается в этих органеллах, тогда как при других гликогенозах он накапливается в цитоплазме клеток.

Болезнь Помпе наследуется как аутосомно-рецессивный признак, встречается с частотой 1:40 000 живых новорожденных и не имеет этнической избирательности. Ген кислой α -глюкозидазы расположен на хромосоме 17 (17q25.2). При взрослой форме болезни обычно обнаруживается мутация, нарушающая сплайсинг РНК (IVS1-13T→G), и ее выявление позволяет предвидеть фенотип заболевания.

Клинические проявления. Существуют различные формы гликогеноза типа II. Для всех них характерна миопатия, но возраст появления симптомов, специфика поражения отдельных тканей и тяжесть течения различны. Наиболее тяжелая, *младенческая* форма заболевания характеризуется выраженной кардиомегалией и снижением мышечного тонуса. Смерть наступает до 2-летнего возраста. При рождении ребенок выглядит нормальным, но вскоре у него развивается мышечная гипотония («обвисающие» дети) и сердечная недостаточность; отмечается вялое сосание, макроглоссия и гепатомегалия. На ЭКГ повышен вольтаж комплекса QRS и укорочен интервал PR. Причиной смерти обычно бывает сердечно-легочная недостаточность или аспирационная пневмония.

Для *ювенильной формы* характерна задержка двигательного развития (если болезнь началась достаточно рано) или трудности при ходьбе, вслед за чем нарушается глотание, развивается слабость

проксимальных мышц и поражается дыхательная мускулатура. Смерть от дыхательной недостаточности наступает до 20 лет. Несмотря на кардиомегалию, явная сердечная недостаточность не развивается.

Взрослая форма проявляется в возрасте 20–70 лет медленно прогрессирующей миопатией без поражения сердца. В клинической картине преобладает постепенно нарастающая слабость проксимальных мышц, в том числе мышц туловища. При этом мышцы ног поражаются сильнее, чем мышцы рук. Особенно сильно страдают мышцы тазового пояса и спины, а также диафрагма. Иногда болезнь начинается с дыхательной недостаточности, проявляющейся нарушением сна, сонливостью и головной болью по утрам, ортопноэ и одышкой при физической нагрузке.

Лабораторные исследования. В сыворотке крови возрастает активность КФК, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и ЛДГ. В биоптатах мышц обнаруживают вакуоли с содержимым, окрашивающимся в ответ на гликоген. Активность кислой фосфатазы повышена, вероятно, из-за компенсаторного увеличения лизосомных ферментов. При электронной микроскопии находят накопление гликогена в везикулах и цитозоле. ЭМГ выявляет признаки миопатии с усиленной возбудимостью мышечных волокон и псевдомиотоническими разрядами. У взрослых больных активность КФК в сыворотке крови повышена не всегда. Иногда не удается обнаружить также гистологических изменений в мышцах и ЭМГ-нарушений. Важно исследовать именно пораженные мышцы.

Диагностика требует доказательств снижения активности кислой α -глюкозидазы в мышцах, культуре кожных фибробластов или в пиятке крови. Наибольшее снижение активности этого фермента характерно для младенческой формы заболевания. При данной форме возможна и пренатальная диагностика, для чего активность фермента исследуют в амниоцитах или ворсинах хориона. Лизосомная болезнь накопления гликогена клинически напоминает поздно проявляющуюся форму гликогеноза типа II, обусловленную не недостаточностью кислой α -глюкозидазы, а дефектами ассоциированного с мембраной лизосом протеина-2.

Лечение. Патогенетическая терапия невозможна. При ювенильной и взрослой формах помогает диета с высоким содержанием белка. ИВЛ в ночные часы и в периоды дыхательной недо-

статочности улучшает качество жизни. Имеются предварительные данные об улучшении функции сердца и скелетных мышц при введении больным рекомбинантной кислой α -глюкозидазы.

Гликогеноз типа V (недостаточность мышечной фосфорилазы, болезнь Мак-Арда)

Недостаточность этого фермента ограничивает образование АТФ в мышцах, приводит к накоплению гликогена и может служить прототипом нарушения энергетического обмена в мышцах.

Клинические проявления. Симптомы впервые возникают в позднем детском или зрелом возрасте и включают непереносимость физической нагрузки и болезненные мышечные спазмы. Обычно это наблюдается либо при кратковременной интенсивной нагрузке (быстрый бег, подъем тяжестей), либо при менее интенсивной, но длительной нагрузке (подъем по лестнице или в гору). Легкие нагрузки (прогулки по ровной местности, даже длительные) большинство больных переносят хорошо. Многие больные отмечают феномен «второго дыхания»: короткий отдых после первого приступа боли в мышцах позволяет легче переносить ту же нагрузку.

Примерно у 50% больных моча после нагрузки приобретает бордовый цвет, что вызвано миоглобинурией вследствие рабдомиолиза. Тяжелая миоглобинурия после интенсивной нагрузки может привести к острой почечной недостаточности. Иногда при ЭМГ обнаруживаются признаки воспалительной миопатии, что служит основанием для ошибочного диагноза полимиозита.

Активность КФК в сыворотке крови обычно повышена уже в покое и еще больше возрастает после физической нагрузки. Нагрузка приводит также к увеличению содержания аммиака, инозина, гипоксантина и мочевой кислоты в крови. Эти изменения относят на счет ускорения кругооборота пуриновых нуклеотидов в мышцах из-за недостаточной выработки АТФ.

Обычно гликогеноз типа V характеризуется однообразной клинической картиной, но все же различают его позднюю (при которой симптомы могут отсутствовать до 89 лет) и раннюю, смертельную форму с гипотонией мышц, общей мышечной слабостью и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Диагностика. Метаболическую миопатию можно быстро обнаружить путем ишемической пробы с физической нагрузкой. На мышечный гликоге-

ноз указывает отсутствие прироста лактата в крови и резкое повышение уровня аммиака, что отражает нарушение превращения мышечного гликогена или глюкозы в молочную кислоту. Аномальные результаты этой пробы характерны не только для гликогеноза типа V, но и для других нарушений гликогенолиза или гликолиза в мышцах (недостаточности мышечной фосфофруктокиназы, фосфоглицераткиназы, фосфоглицератмутазы или ЛДГ).

МРТ с фосфором (^{31}P -МРТ) позволяет неинвазивно оценивать метаболизм в мышцах. При гликогенозе типа V внутриклеточный pH не снижается, а активность креатинфосфата при нагрузке резко падает. Диагноз следует подтвердить результатами определения активности фермента в мышцах.

Гликогеноз типа V наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген мышечной фосфорилазы расположен на хромосоме 11 (11q13). Среди белой расы превалирует нонсенс-мутация этого гена (R49X), в результате которой кодон аргинина в положении 49 превращается в стоп-кодон, тогда как у японцев чаще встречается делеция одного из кодонов (F708). Таким образом, для установления окончательного диагноза и выявления носительства болезни в этих популяциях можно использовать анализ ДНК.

Лечение. Клинические симптомы можно предотвратить, исключив чрезмерные физические нагрузки. Однако регулярные умеренные нагрузки улучшают работоспособность. Прием глюкозы или фруктозы внутрь или введение глюкагона также увеличивают переносимость нагрузок. Физическая выносливость возрастает и при потреблении диеты с высоким содержанием белка. В некоторых случаях помогают добавки креатина. На продолжительность жизни заболевание обычно не влияет.

Гликогеноз типа VII (недостаточность мышечной фосфофруктокиназы, болезнь Таруи)

Мышечная фосфофруктокиназа катализирует АТФ-зависимое превращение фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-дифосфат и является одним из главных регуляторных ферментов гликолиза. Известно три типа субъединиц этого фермента — мышечные, печеночные и тромбоцитарные (обозначаемые соответственно буквами M, L и P), которые кодируются тремя разными генами и по-разному экспрессируются в тканях. В скелетных мышцах представлена только M-субъединица, тогда как в эритроцитах имеются и M- и L-субъединицы.

При гликогенозе типа VII дефект М-субъединицы приводит к снижению активности фосфофруктокиназы в эритроцитах и полному отсутствию ее активности в мышцах.

Это аутосомно-рецессивное заболевание особенно распространено среди японцев и евреев-ашкенази. Ген мышечной фосфофруктокиназы расположен на хромосоме 1 (1cen-1q32). Мутации у евреев-ашкенази в 95% случаев связаны либо с нарушением сплайсинга, либо с делецией нуклеотидов. Таким образом, в этой популяции возможна молекулярная диагностика гликогеноза типа VII.

Клинические проявления. Ниже перечислены пять отличительных признаков гликогеноза типа VII.

1. Непереносимость физической нагрузки, которая выявляется в детском возрасте, более выражена, чем при гликогенозе типа V, и может сопровождаться тошнотой и рвотой. Интенсивная нагрузка вызывает болезненные спазмы мышц и миоглобинурию.
2. Та или иная степень гемолиза, проявляющаяся повышенным уровнем билирубина в сыворотке крови и увеличением числа ретикулоцитов.
3. Гиперурикемия, которая усиливается при физической нагрузке и достигает более высокого уровня, чем при гликогенозе типа V или III.
4. Присутствие в мышечных волокнах нетипичного гликогена, напоминающего амилопектин. Он дает позитивную ШИК-реакцию при использовании реактива Шифф, но устойчив к амилазе.
5. Непереносимость физической нагрузки особенно обостряется после приема богатой углеводами пищи, поскольку глюкоза, которая не может утилизироваться мышцами, ингибирует липолиз и тем самым лишает мышцы других субстратов окисления — жирных кислот и кетоновых тел. В отличие от этого, при гликогенозе типа V мышцы способны утилизировать глюкозу крови и у таких больных введение глюкозы повышает переносимость физических нагрузок.

Имеются сообщения о двух редких вариантах гликогеноза типа VII. При одном из них уже у грудных детей наблюдается мышечная гипотония и слабость мышц конечностей; такие дети погибают от прогрессирующей миопатии в возрасте до 4 лет. Второй вариант проявляется в зрелом возрасте и характеризуется медленно прогрессирующей стойкой мышечной слабостью; болезненные спазмы мышц и миоглобинурия отсутствуют.

Диагностика. Диагноз требует биохимических или гистохимических доказательств недостаточности фосфофруктокиназы в мышцах. Отсутствие М-субъединицы этого фермента можно показать также в клетках крови и фибробластах.

Лечение. Специфического лечения не существует. Во избежание острых болезненных спазмов мышц и миоглобинурии рекомендуется исключить тяжелые физические нагрузки.

Другие типы мышечных гликогенозов и нарушений энергетического обмена в мышцах

Признаки и симптомы, сходные с таковыми при гликогенозе типов V и VII, развиваются и при шести других ферментативных дефектах: недостаточности фосфоглицераткиназы, фосфоглицератмутаза, ЛДГ, фруктозо-1,6-дифосфатаальдолазы А, мышечной пируваткиназы и β -энолазы. Отсутствие повышения уровня лактата в крови при физической нагрузке отличает мышечные гликогенозы от нарушений липидного обмена, которые также сопровождаются болезненными мышечными спазмами и миоглобинурией вследствие недостаточности карнитинпальмитоилтрансферазы-II или дегидрогеназы ацил-КоА жирных кислот с очень длинной цепью. При нарушениях конечных этапов гликолиза уровень гликогена в мышцах может оставаться нормальным; диагноз устанавливают путем определения активности ферментов в мышечной ткани. Специфического лечения не существует. Исключение чрезмерных физических нагрузок позволяет избежать острых приступов болезненных спазмов мышц и миоглобинурии.

135.2. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГАЛАКТОЗЫ

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

Главным источником экзогенной галактозы служат молоко и молочные продукты, в которых содержится лактоза. Галактоза не только участвует в энергетическом обмене клеток, превращаясь в глюкозо-1-фосфат (см. рис. 135.1), но и играет важную роль в образовании галактозидов, к которым относятся гликопротеиды, гликолипиды и гликозаминогликаны. Повышение уровня галактозы в крови называют галактоземией. Ее обнаруживают при трех разных нарушениях метаболизма галактозы, связанных с недостаточностью одного из следующих

ферментов: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, галактокиназы и уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы. И хотя термин «галактоземия» применим к недостаточности любого из этих ферментов, им обычно пользуются для описания недостаточности лишь первого из них (трансферазы).

Галактоземия при недостаточности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы

Классическая галактоземия — тяжелое заболевание, проявляющееся в раннем возрасте. Ее частота составляет 1:60 000. Новорожденные получают 20% необходимых им калорий с лактозой, которая состоит из равных количеств глюкозы и галактозы. При недостаточности трансферазы галактозо-1-фосфат не подвергается дальнейшим превращениям, его накопление приводит к повреждению почек, печени и головного мозга. Такие повреждения могут возникать еще в пренатальном периоде под действием галактозы, либо содержащейся в диете гетерозиготной матери и проходящей через плаценту, либо образующейся в организме самого плода.

Клинические проявления. Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы следует предполагать у новорожденных или маленьких детей при наличии у них любого из следующих признаков: желтуха, гепатомегалия, рвота, гипогликемия, судороги, сонливость, возбудимость, вялое сосание, плохая прибавка массы тела, аминоацидурия, катаракта, кровоизлияние в стекловидное тело, цирроз печени, асцит, спленомегалия или задержка умственного развития. При галактоземии у новорожденных возрастает риск сепсиса от заражения *E. coli*, причем сепсис нередко предшествует установлению диагноза галактоземии. Если болезнь не диагностируется еще при рождении, то повреждения печени (цирроз) и головного мозга (умственная отсталость) прогрессируют и становятся необратимыми.

Диагностика. Поскольку галактоза при галактоземи опасна, пробы с ее введением внутрь или внутривенно использовать нельзя. Введение галактозы может привести к чрезмерному возрастанию внутриклеточной концентрации галактозо-1-фосфата, который является конкурентным ингибитором фосфоглюкомутазы. При этом временно нарушается превращение гликогена в глюкозу и возникает гипогликемия. Световая и электрон-

ная микроскопия обнаруживают жировую инфильтрацию печеночной ткани, образование псевдодолек и, в конце концов, крупноузловой цирроз. Эти изменения свидетельствуют о нарушении обмена веществ, но не позволяют определить недостаточность конкретного фермента.

Предварительный диагноз галактоземии устанавливают при обнаружении восстанавливающих веществ в нескольких пробах мочи, собираемых на фоне потребления большим грудного или коровьего молока или каких-либо смесей, содержащих лактозу. Характер восстановителей, обнаруживаемых в моче с помощью специальных таблеток (Clinitest), можно определить хроматографически или специфическими ферментативными методами. Специальные тест-полоски (Clinistix или Tes-Tape) в данном случае неприменимы, поскольку они покрыты глюкозооксидазой и реагируют только с глюкозой, но не с галактозой. Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы можно обнаружить в лизате эритроцитов, в которых при галактоземии возрастает концентрация галактозо-1-фосфата.

Генетика. Это заболевание наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Существует несколько ферментативных вариантов галактоземии. При варианте Дуарте, замене одной аминокислоты в структуре фермента (N314D), активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах снижена, но клинические симптомы обычно отсутствуют. У некоторых афроамериканцев болезнь протекает легко, несмотря на полное отсутствие ферментативной активности в эритроцитах. В печени и слизистой оболочке кишечника таких больных активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы составляет 10% нормы, у большинства больных белой расы активность фермента в этих тканях вообще не удается определить. У афроамериканцев 62% мутаций приводит к замене S135L в структуре фермента, что обуславливает более легкое течение болезни. У белых же в 70% случаев обнаруживаются миссенс-мутации, приводящие к заменам Q188R и K285N, и галактоземия протекает тяжело. Выявление носительства и пренатальную диагностику можно осуществить путем прямого определения активности фермента в амниоцитах или ворсицах хориона, а также анализа ДНК.

Лечение и прогноз. Скрининг новорожденных на галактоземию позволяет очень рано выявлять больных и начинать лечение. Исключение галактозы из диеты устраняет задержку роста и приво-

дит к обратному развитию почечных и печеночных симптомов. Постепенно исчезают и катаракты, и зрение у большинства больных полностью сохраняется. Ранняя диагностика и лечение улучшают прогноз, однако в отдаленном периоде наблюдаются яичниковая недостаточность с первичной или вторичной аменореей, задержка общего развития и трудности в обучении, прогрессирующие с возрастом. Во многих случаях остается нарушенной речь, а у меньшего числа больных сохраняется отставание в росте, нарушение двигательной функции и равновесия (с явной атаксией или без нее). Относительный контроль уровня галактозо-1-фосфата не всегда гарантирует отсутствие отдаленных осложнений. Это позволяет предполагать патогенетическую роль и других факторов, например повышения уровня галактитола, снижения активности УДФ-галактозы (донор галактозы для галактолипидов и белков) и усиления эндогенной продукции галактозы.

Недостаточность галактокиназы

Галактокиназа катализирует фосфорилирование галактозы. При недостаточности этого фермента накапливаются в основном сама галактоза и галактитол. Мутации, приводящие к аутосомно наследуемой недостаточности галактокиназы, известны. Ген этого фермента расположен на хромосоме 17 (17q24). В отличие от недостаточности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, для которой характерно поражения многих органов, при недостаточности галактокиназы обычно наблюдаются только катаракты и редкие осложнения в виде идиопатической внутричерепной гипертензии. У гетерозиготных носителей катаракты, если и развиваются, то в более позднем возрасте. У больных детей симптомы могут и отсутствовать. В таких случаях повышение уровня галактозы в крови регистрируется на фоне нормальной активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, но резко сниженной активности галактокиназы в эритроцитах. Лечение сводится к ограничению галактозы в диете.

Недостаточность уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы

В этих случаях накапливаются те же метаболиты, что и при недостаточности галактозо-1-фосфат-

уридилтрансферазы, но, кроме того, в клетках возрастает и активность УДФ-галактозы. Различают две формы недостаточности эпимеразы. Доброкачественная форма обнаруживается случайно при массовых обследованиях новорожденных. Клинические симптомы в таких случаях отсутствуют, и недостаточность фермента выявляется только в лейкоцитах и эритроцитах. Лечение не требуется. Симптомы второй формы сходны с таковыми при недостаточности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, но включают также мышечную гипотонию и нейросенсорную глухоту. Недостаточность эпимеразы обнаруживается во всех тканях. Ограничение галактозы в диете смягчает проявления болезни. Хотя эта форма галактоземии встречается редко, о ней всегда следует думать при появлении у больного типичных симптомов на фоне нормальной активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы.

При недостаточности эпимеразы галактоза в организме не образуется. Поскольку она входит в состав многих структурных белков нервной системы, ее нельзя полностью исключать из диеты больных.

Ген УДФ-галактозо-4-эпимеразы локализован на хромосоме 1 (1p36). Определение активности фермента в эритроцитах позволяет выявлять носителей болезни. Возможна и пренатальная диагностика тяжелой формы заболевания путем определения активности эпимеразы в культуре амниоцитов.

135.3. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ФРУКТОЗЫ

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

Недостаточность фруктокиназы (доброкачественная фруктозурия)

Недостаточность фруктокиназы не сопровождается какими-либо клиническими симптомами. Ее обнаруживают случайно при выявлении восстанавливающих веществ в моче. Лечение не требуется. Наследование аутосомно-рецессивное; частота составляет 1:120 000. Ген фруктокиназы расположен на хромосоме 2 (2p23.3).

Фруктокиназа катализирует 1-й этап метаболизма фруктозы, а именно ее превращение во фруктозо-1-фосфат (см. рис. 135.1). В отсутствие

этого фермента поступающая с пищей фруктоза не метаболизируется. Ее уровень в крови возрастает, и она выводится с мочой, поскольку почечного порога для фруктозы практически не существует. В моче находят восстанавливающее вещество, несколько отличающееся от глюкозы. Хроматография позволяет убедиться, что это фруктоза.

Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы (наследственная непереносимость фруктозы)

При недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы (альдолазы В) тяжелые симптомы у грудных детей появляются при добавлении к рациону соков, содержащих фруктозу. Активность фермента снижена в печени, почках и кишечнике. Альдолаза В катализирует гидролиз фруктозо-1,6-дифосфата с образованием триозофосфата и глицеральдегидфосфата. Этот же фермент гидролизует и фруктозо-1-фосфат. Недостаточность альдолазы В приводит к быстрому накоплению фруктозо-1-фосфата, и при потреблении фруктозы развиваются тяжелые симптомы отравления.

Эпидемиология и генетика. Истинная частота наследственной непереносимости фруктозы неизвестна, но может достигать 1:23 000. Ген альдолазы В расположен на хромосоме 9 (9q22.3). Установлено несколько его мутаций, приводящих к непереносимости фруктозы. У жителей северной Европы чаще всего встречается миссенс-мутация в 5-м экзоне G→C, которая приводит к замене аланина в положении 149 молекулы фермента на пролин. На долю этой и еще двух других точечных мутаций приходится 80–85% случаев непереносимости фруктозы в Европе и США. Точный диагноз устанавливают путем прямого анализа ДНК. Пренатальная диагностика возможна при получении амниоцитов и ворсин хориона (мутационный анализ или анализ сцепления).

Клинические проявления. Пока в организм не попадает фруктоза или сахароза (обычно с фруктами, фруктовыми соками или сладкими хлопьями), у больных не наблюдается каких-либо нарушений здоровья. Симптомы могут возникать уже вскоре после рождения, если прикорм содержит эти сахара. Ранние проявления напоминают галактоземию и включают желтуху, гепатомегалию, рвоту, сонливость, возбудимость и судороги. При лабораторных исследованиях находят удлинение

времени свертывания крови, гипоальбуминурию, повышение активности билирубина и трансаминаз в сыворотке крови и нарушение функции проксимальных почечных канальцев. Однократный прием фруктозы провоцирует гипогликемию с сопутствующими симптомами, а хроническое потребление фруктозы приводит к отставанию в развитии и поражению печени. Продолжение приема фруктозы сопровождается повторными приступами гипогликемии, прогрессированием печеночной и почечной недостаточности и, в конце концов, приводит к смерти.

Диагностика. Подозрение на недостаточность альдолазы возникает при эпизодическом появлении восстанавливающего вещества в моче. Подтверждение диагноза требует проведения внутривенного теста на толерантность к фруктозе. При недостаточности фермента вначале быстро снижается уровень фосфата в крови, а затем и глюкозы. После этого наблюдается возрастание концентрации мочевой кислоты и магния в сыворотке. Фруктозу внутрь назначать нельзя, поскольку у больного может развиваться острый приступ. Окончательный диагноз устанавливают путем определения активности альдолазы В в ткани печени.

Лечение. Необходимо полностью исключить из диеты продукты, содержащие сахарозу, фруктозу и сорбитол, что не всегда легко, так как эти сахара широко используются в качестве наполнителей большинства лекарственных препаратов. Соблюдение диеты обычно улучшает функции печени и почек и нормализует скорость роста. Умственное развитие, как правило, не страдает. С возрастом симптомы становятся менее выраженными, даже при потреблении фруктозы. Отдаленный прогноз хороший. Из-за отказа от сахарозы у больных редко возникает кариес.

135.4. НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ЛАКТАЦИДОЗОМ

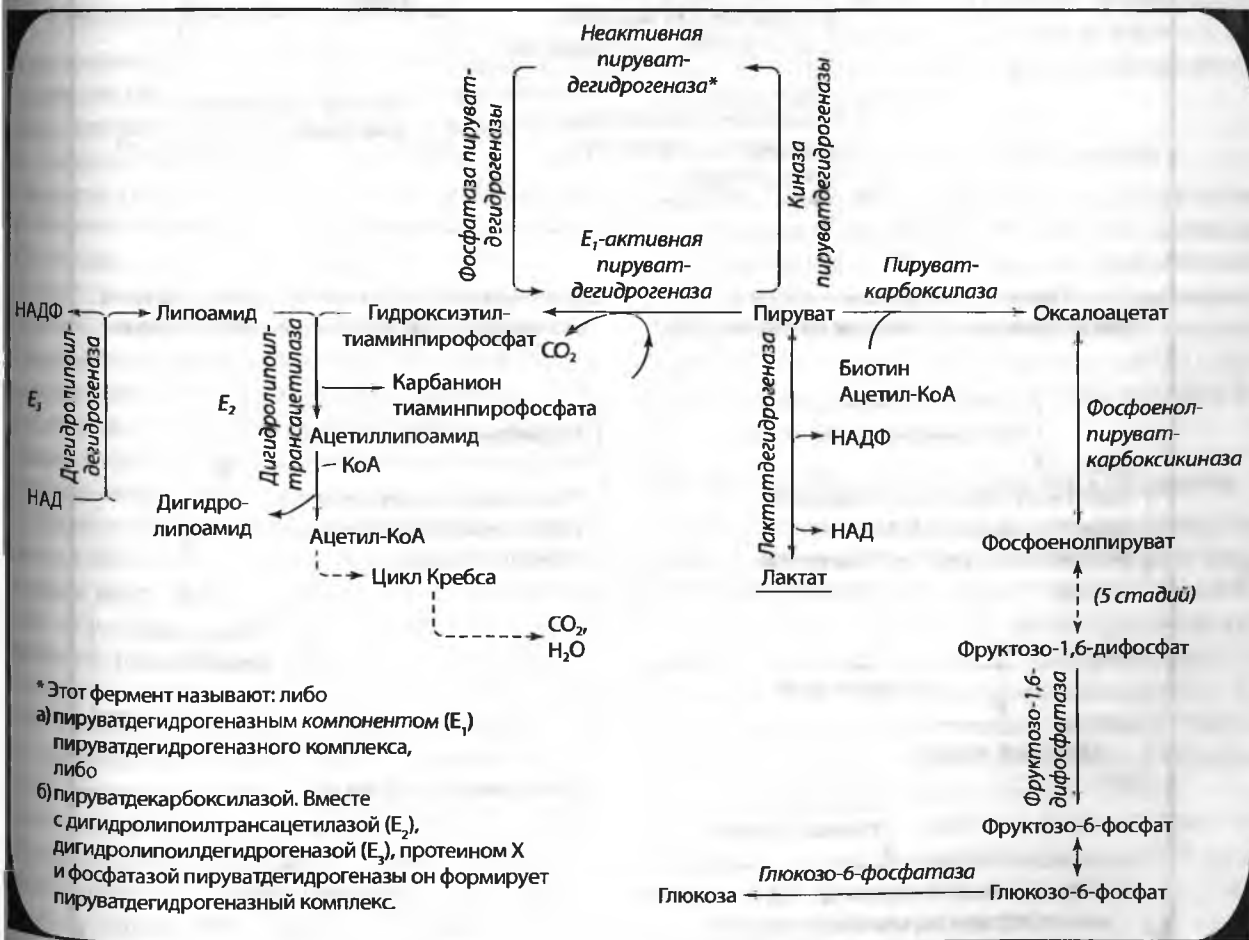
Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

К лактатацидозу приводят такие нарушения углеводного обмена, при которых пируват не превращается ни в глюкозу (в ходе глюконеогенеза), ни

в углекислоту и воду (в цикле Кребса). Соответствующие пути обмена изображены на рис. 135.3. Лактатацидоз характерен для гликогеноза типа I, недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы. К развитию лактатацидоза приводят также недостаточность пируватдегидрогеназы, нарушения дыхательной цепи и недостаточность пируваткарбоксилазы. Лактатацидоз развивается и при нарушении окисления жирных кислот, органических ацидуриях (см. пп. 133.6, 133.10 и 134.1) и сниженной утилизации биотина. Эти нарушения легко диагностируются по изменению профиля ацилкарнитинов в крови и появлению необычных органических кислот в моче. Поэтому при развитии у ребенка необъяснимого ацидоза, особенно на фоне увеличенного анионно-

го интервала, необходимо исследовать уровень лактата в крови и все вышеперечисленные показатели (см. гл. 113).

Лактатацидоз, не связанный с недостаточностью ферментов, развивается при гипоксемии. В этих случаях, как и при нарушениях дыхательной цепи, концентрация пирувата в сыворотке крови может оставаться нормальной (менее 1,0 мг%), но отношение лактат/пируват увеличивается. Когда же лактатацидоз обусловлен недостаточностью ферментов глюконеогенеза или пируватдегидрогеназы, уровень пирувата в крови обычно возрастает, а отношение лактат/пируват не отличается от нормы. Содержание лактата и пирувата следует определять многократно в одних и тех же пробах крови, поскольку лактатацидоз может возникать



* Этот фермент называют: либо а) пируватдегидрогеназным компонентом (E₁) пируватдегидрогеназного комплекса, либо б) пируватдекарбоксилазой. Вместе с дигидролипойлтрансацилазой (E₂), дигидролипойлдегидрогеназой (E₃), протеином X и фосфатазой пируватдегидрогеназы он формирует пируватдегидрогеназный комплекс.

Рис. 135.3. Ферменты углеводного обмена, недостаточность которых приводит к лактатацидозу, повышению уровня пирувата или гипогликемии. Пируватдегидрогеназный комплекс включает, помимо E₁, E₂ и E₃, еще и липоатсодержащий белок (не показан), называемый протеином X, а также фосфатазу пируватдегидрогеназы

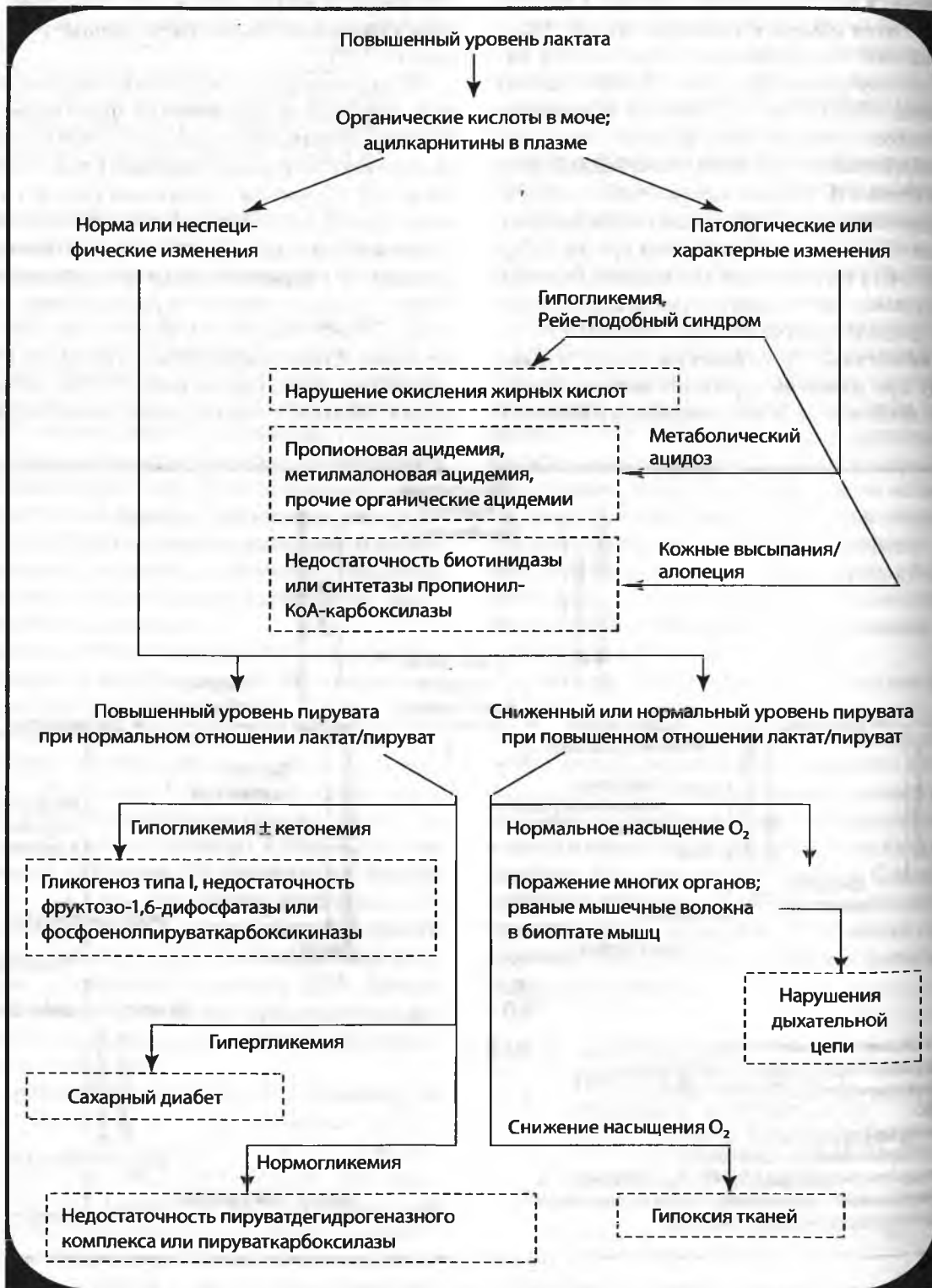


Рис. 135.4. Алгоритм дифференциальной диагностики лактатацидоза

периодически. Алгоритм дифференциальной диагностики лактатацидоза приведен на рис. 135.4.

Нарушения глюконеогенеза

Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз типа I)

Гликогеноз типа I — единственный тип гликогеноза, сопровождающийся выраженным лактатацидозом. Хронический метаболический ацидоз увеличивает риск остеопении, а острая гипогликемия с ацидозом при длительном голодании может оказаться смертельной. Это заболевание подробнее рассматривается в п. 135.1.

Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы

Недостаточность этого фермента отражается не столько на обмене фруктозы, сколько на процессе глюконеогенеза. *Клинические проявления* включают угрожающие жизни приступы ацидоза, гипогликемии, гипервентиляции и комы. В 50% случаев болезнь проявляется на первой неделе жизни. Приступы провоцируются инфекциями и гастроэнтеритом, когда детей реже кормят. При *лабораторных исследованиях* обнаруживают гипогликемию, высокий уровень лактата и мочевой кислоты в крови и метаболический ацидоз. В отличие от непереносимости фруктозы отвращение к сладкому обычно отсутствует. Функции почечных канальцев и печени нормальны.

Диагноз требует определения активности фермента в биоптатах печени или кишечника. В ряде случаев недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы обнаруживается и в лейкоцитах. Ген этого фермента расположен на хромосоме 9 (9q22). Поскольку его мутации известны, анализ ДНК позволяет выявлять носителей болезни и осуществлять ее пренатальную диагностику. *Лечение* острых приступов предполагает коррекцию гипогликемии и ацидоза путем внутривенных вливаний глюкозы. Реакция обычно наступает быстро. Частый прием пищи и ограничение фруктозы и сахарозы в диете предотвращают дальнейшие приступы. Во избежание гипогликемии полезно назначать медленно высвобождающиеся углеводы, например кукурузный крахмал. Выжившие дети развиваются нормально.

Недостаточность фосфоенолпируваткарбоксикиназы

Фосфоенолпируваткарбоксикиназа является ключевым ферментом глюконеогенеза. Она катализирует превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват (см. рис. 135.3). Встречается недостаточность как митохондриального, так и цитозольного фермента.

В литературе описано всего 6 случаев этого заболевания. *Клиническая картина* гетерогенна. На первый план выступают гипогликемия, повышение уровня лактата в крови, гепатомегалия, мышечная гипотония и задержка развития. Отмечены и нарушения функции печени и почек. *Диагноз* устанавливают на основании сниженной активности фермента в печени, фибробластах или лимфоцитах. При недостаточности цитозольной формы фосфоенолпируваткарбоксикиназы фибробласты и лейкоциты не годятся для диагностического исследования, так как в них содержится только митохондриальный фермент.

Нарушения метаболизма пирувата

Метаболизм пирувата происходит с участием четырех основных ферментных систем: ЛДГ, аланинаминотрансферазы (АлАТ), пируваткарбоксилазы и пируватдегидрогеназы. Дефект М-субъединицы ЛДГ сопровождается непереносимостью физических нагрузок и миоглобинурией (см. п. 135.1). Наследственная недостаточность АлАТ у человека не описана.

Недостаточность пируватдегидрогеназы

Пируватдегидрогеназа катализирует окисление пирувата с образованием ацетил-КоА, который вступает в цикл Кребса, обеспечивая продукцию АТФ. Ферментный комплекс пируватдегидрогеназы состоит из пяти компонентов: E₁ (декарбоксилаза α-кетокислот), E₂ (дигидролипоилтрансацилаза), E₃ (дигидролипоилдегидрогеназа) протеин X (белок с дополнительным содержанием липоата) и фосфатаза пируватдегидрогеназы (см. рис. 135.3).

Недостаточность любого из этих компонентов приводит к развитию лактатацидоза и нарушению функций ЦНС, поскольку головной мозг получает энергию главным образом за счет окисления глюкозы.

Дефекты E₁ обусловлены мутациями гена, кодирующего α-субъединицу этого компонента. Наследование сцеплено с X-хромосомой.

Клинические проявления. Существуют многие формы данного заболевания — от тяжелой неонатальной до относительно легкой, проявляющейся в более позднем возрасте. Неонатальная форма характеризуется резким лактатацидозом, кистозными поражениями белого вещества головного мозга, агенезией мозолистого тела и наиболее выраженной недостаточностью пируватдегидрогеназы. Младенческая форма, если не приводит к смерти, проявляется задержкой психомоторного развития и хроническим лактатацидозом, кистозными поражениями ствола мозга и патологическими изменениями базальных ганглиев, напоминающими таковые при *болезни Ли*. У старших детей (обычно мальчиков) ацидоз может быть менее выражен, активность фермента более высока, а при потреблении большого количества углеводов развивается атаксия. Умственное развитие обычно не страдает. При любой форме заболевания могут иметь место признаки дизморфии, сходные с проявлениями фетального алкогольного синдрома.

Дефекты E_2 и протеина X-липоата встречаются редко и приводят к резкой задержке психомоторного развития. Дефект E_3 (липоилдегидрогеназы) обуславливает недостаточность не только пируватдегидрогеназы, но и α -кетоглутаратдегидрогеназы и дегидрогеназы разветвленных кетокислот. Описаны и случаи недостаточности фосфатазы пируватдегидрогеназы. Симптомы всех этих нарушений укладываются в спектр клинических проявлений недостаточности компонента E_1 .

Лечение. Общий прогноз плохой, за исключением тех случаев, в которых мутация нарушает сродство фермента к тиаминпирофосфату и которые поддаются лечению тиаминем. Поскольку углеводы усиливают лактатацидоз, целесообразно использовать кетогенную диету. Такая диета снижает уровень лактата в крови, но ее отдаленные эффекты неизвестны. Следует стремиться к поддержанию любой остаточной активности пируватдегидрогеназы, например, путем введения ингибитора E_1 -киназы дихлорацетата. У некоторых больных такое лечение оказывало положительное действие. Суточные дозы ингибитора составляют обычно 25–100 мг/кг внутрь или внутривенно (однократное введение 50 мг/кг давало эффект уже через 24 ч).

Недостаточность пируваткарбоксилазы

Этот фермент катализирует превращение пирувата в оксалоацетат (первый этап глюконеогенеза). Неонатальная форма недостаточности пируваткарбоксилазы (тип Б) характеризуется тяжелым лактатацидозом с гипераммониемией, цитруллинемией и гиперлизинемией. При более позднем проявлении болезни (тип А) наблюдаются легкий или умеренный лактатацидоз и задержка развития. При обоих типах выжившие больные резко отстают в психомоторном развитии, у них возникают судороги и спастичность мышц; отмечается микроцефалия. В ряде случаев находят патологические изменения ствола мозга и базальных ганглиев, типичные для *болезни Ли*. Тяжесть заболевания зависит от степени недостаточности фермента. При лабораторных исследованиях обнаруживают повышенный уровень лактата, пирувата и аланина в крови. При болезни типа Б повышено также содержание аммиака, цитруллина и лизина, что свидетельствует о первичном нарушении цикла мочевины. В основе этих сдвигов лежит, вероятно, снижение уровня оксалоацетата, в результате чего уменьшается и содержание аспартата, который служит субстратом аргининсукцинатсинтетазы в цикле мочевины (см. п. 133.11). Добавки аспартата и цитрата нормализуют метаболические изменения, но их влияние на неврологические нарушения остается неясным. Недостаточность пируваткарбоксилазы диагностируют путем определения ее активности в печени или культуре кожных фибробластов.

Недостаточность пируваткарбоксилазы, обусловленная дефектом синтетазы пропиониол-КоА-карбоксилазы или биотинидазы

Недостаточность синтетазы пропиониол-КоА-карбоксилазы или биотинидазы (ферментов метаболизма биотина) приводит к вторичной недостаточности пируваткарбоксилазы (и других карбоксилаз, коферментом которых служит биотин). *Клинические проявления* соответствуют картине множественной недостаточности карбоксилаз и включают дерматит, лактатацидоз и алопецию (см. также п. 133.6). Болезнь может принимать затяжное течение с периодическими обострениями хронического лактатацидоза, задержкой развития, судорогами и мышечной гипотонией, приводящими к коме и смерти. Описаны и более легкие позд-

нее проявляющиеся формы этого заболевания. При лабораторных исследованиях обнаруживают метаболический ацидоз и нетипичные органические кислоты в моче. *Диагноз* недостаточности синтетазы пропионил-КоА-карбоксилазы можно установить, определяя ее активность в фибробластах кожи или лимфоцитах; активность биотинидазы исследуют в пятне крови. *Лечение* сводится к добавкам биотина (5–20 мг/сут) и, если начинается до развития повреждений мозга, обычно оказывается эффективным. Лечение биотином больных, выявленных при массовых обследованиях новорожденных, предотвращает развитие клинических симптомов.

Недостаточность как того, так и другого фермента наследуется аутосомно-рецессивно. Гены синтетазы пропионил-КоА-карбоксилазы и биотинидазы расположены соответственно на хромосомах 21 (21q22) и 3 (3p25). Известны мутации гена синтетазы пропионил-КоА-карбоксилазы, специфичные для определенных этнических групп. Недостаточность биотинидазы в 52% случаев обусловлена двумя мутациями ее гена (del17/ins3 и R538C).

Нарушения митохондриальной дыхательной цепи (болезнь окислительного фосфорилирования)

В дыхательной цепи митохондрий происходит перенос электронов (окисление) от энергетических субстратов на молекулярный кислород с одновременным запасом энергии в форме АТФ — так называемое окислительное фосфорилирование. Дыхательная цепь, по ходу которой энергия окисления НАДФ или ФАДФ₂ фиксируется в АТФ, состоит из пяти ферментативных комплексов:

- I) никотинамидадениндинуклеотид (НАД)-коэнзим Q-редуктазы;
- II) сукцинат-коэнзим Q-редуктазы;
- III) коэнзим QH₂-цитохром C-редуктазы;
- IV) цитохром C-оксидазы;
- V) АТФ-синтазы.

Каждый из этих комплексов состоит из 9–25 отдельных белков и (за исключением комплекса II) кодируется ядерной или митохондриальной (наследуемой только от матери) ДНК. Нарушения любого комплекса или системы их сборки обуславливают хронический лактатацидоз, в основе которого лежит, по-видимому, увеличение концентрации НАДФ. В отличие от недостаточности

пируватдегидрогеназы или пируваткарбоксилазы при нарушениях дыхательной цепи обычно страдают как скелетные мышцы, так и сердце. В биоптатах мышц часто видны пятнистые волокна, что свидетельствует о пролиферации митохондрий (см. рис. 135.4). Окислительное фосфорилирование происходит почти во всех клетках, и при его нарушении возникает множество разнообразных симптомов. Возможность этой патологии следует учитывать у больных любого возраста с признаками одновременного поражения многих органов и систем. У одних больных *клинические проявления* напоминают болезнь Ли, тогда как у других развивается младенческая миопатия, как при синдромах MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis, Strokelike episodes — митохондриальная энцефалопатия, миопатия, лактатацидоз и инсультподобные эпизоды), MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers — миоклоническая эпилепсия с пятнистыми мышечными волокнами) и Кирнса–Сейра (наружная офтальмоплегия, ацидоз, дегенерация сетчатки, атриовентрикулярная (АВ) блокада сердца, миопатия и высокое содержание белка в СМЖ) (см. также т. 5, п. 621.2 и 632.4). *Диагноз* требует определения активности ферментов в тканях и/или анализа мутаций митохондриальной ДНК. *Лечение* в основном симптоматическое и слабо влияет на исход болезни. Однако в некоторых случаях определенный эффект дают добавки коэнзима Q₁₀.

Болезнь Ли (подострая некротическая энцефалопатия)

Болезнь Ли характеризуется демиелинизацией, глиозом, некрозом, уменьшением количества нейронов и пролиферацией капилляров в определенных отделах головного мозга. В порядке убывания тяжести поражения эти отделы располагаются следующим образом: базальные ганглии, ствол мозга, мозжечок, кора (см. также т. 5, гл. 621). В основе болезни может лежать недостаточность нескольких ферментативных комплексов. Чаще всего обнаруживается недостаточность цитохром-С-оксидазы (комплекс IV), затем НАДФ-коэнзим Q-редуктазы (комплекс I), пируватдегидрогеназы и пируваткарбоксилазы. Из генетических дефектов наиболее часто находят мутации ядерного гена *SURF1*, который кодирует фактор биогенеза цитохром-С-оксидазы, и мутации участка митохондриальной ДНК, кодирующего АТФазу.

135.5. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КСИЛУЛОЗОДЕГИДРОГЕНАЗЫ (ВРОЖДЕННАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЕНТОЗУРИЯ)

Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)

Иногда у внешне вполне здоровых людей в моче обнаруживается восстанавливающий моносахарид (пентоза), не взаимодействующий с реактивами на глюкозу.

L-ксилулозодегидрогеназа катализирует превращение L-ксилулозы (образующейся из D-глюкуроната) в ксилит. Ксилит превращается в D-ксилулозу, а затем в D-ксилулозо-5-фосфат, который вступает в пентозофосфатный цикл. Недостаточность ксилулозодегидрогеназы приводит к повышению концентрации L-ксилулозы в крови и моче. Этот редкий дефект наиболее распространен среди евреев. Лечение не требуется.

Пентозурия может возникать и при повышенном содержании пентоз в диете, например, при потреблении большого количества некоторых фруктов. Экскреция ксилозы и арабинозы с мочой в таких случаях может достигать 200 мг в сутки без всякого вреда для здоровья.

Литература

- Amalfitano A., Bengur A. R., Morse R. P.* et al. Recombinant human acid- α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132–8.
- Bandsma R. H., Rake J. P., Visser G.* et al. Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative modification in two patients with glycogen storage disease type Ia. *J Pediatr* 2002; 140: 256–60.
- Chen Y. T.* Glycogen storage diseases. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. / C. R. Scriver et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 1521–51.
- Coenen M. J., van Den Heuvel L. P., Smeitink J. A.* Mitochondrial oxidative phosphorylation system assembly in man: Recent achievements. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 777–81.
- Comi G. P.* et al. β -enolase deficiency: A new metabolic myopathy of distal glycolysis. *Neurology* 2001; 56(Suppl. 13): A231–2.
- DiMauro S., Lamperti C.* Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 2001; 24: 984–99.

Holton J. B. et al. Galactosemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. / C. M. Scriver et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 1553–87.

Shen J. J., Chen Y. T. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Molec Med* 2002; 2: 167–75.

Umapathysivam K., Hopwood J. J., Meikle P. J. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378–83.

Vorgerd M., Zange J., Kley R. et al. Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: Double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Neurol* 2002; 59: 97–101.

Weinstein D. A., Somers M. J., Wolfsdorf J. I. Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr* 2001; 138: 378–82.

Yoshikawa M., Fukui K., Kuriyama S. et al. Hepatic adenomas treated with percutaneous ethanol injection in a patient with glycogen storage disease type Ia. *J Gastroenterol* 2001; 36: 52–61.

135.6. НАРУШЕНИЯ РАСПАДА И СТРУКТУРЫ ГЛИКОПРОТЕИДОВ

Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)

В основе ряда лизосомных болезней накопления лежат врожденные нарушения распада и гликозилирования белков. Раньше все эти патогенетически разные заболевания объединяли термином «синдром безуглеводных гликопротеидов». Гликопротеиды представляют собой макромолекулы, в которых к белковому скелету присоединены цепи олигосахаридов. Синтез гликопротеидов происходит двумя путями: гликозилтрансферазным, в ходе которого олигосахариды соединяются *о*-гликозидными связями с остатками серина или треонина в белке, и долихоловым, сцепленным с липидами, при котором олигосахаридные цепи соединяются *N*-гликозидными связями с остатком аспарагина.

Причиной лизосомных болезней накопления гликопротеидов является недостаточность ферментов разрушения олигосахаридов. Эти болезни включают сиалидоз, галактосиалидоз, аспартил-глюкозаминурию и α -маннозидоз (см. бокс 134.1). В ряде случаев нарушения, лежащие в основе бо-

лезней накопления гликопротеидов, сказываются на распаде и других макромолекул, аналогичным образом связанных с олигосахаридами (некоторые гликолипиды и протеогликаны) (табл. 135.2), и происходит накопление как гликопротеидов, так и гликолипидов. В зависимости от природы преимущественно накапливающихся веществ различают липидозы и гликопротеидозы. Нарушения обмена гликопротеидов наследуются аутосомно-рецессивным путем и по своим проявлениям могут быть сходными с мукополисахардозами.

Сиалидоз и галактосиалидоз

Сиалидоз и галактосиалидоз — аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные соответственно изолированной недостаточностью нейраминидазы и комбинированной недостаточностью нейраминидазы и β -галактозидазы. Нейраминидаза расщепляет концевые сиалильные связи нескольких олигосахаридов и гликопротеидов. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению олигосахаридов и экскреции с мочой сиализированных концевых олигосахаридов и сиализированных гликолипидов. Чрезмерное накопление субстратов нейраминидазы происходит во многих тканях, включая печень, костный и головной мозг. Экспрессия специфической по отношению к гликопротеидам нейраминидазы зависит от двух разных генов. У одного больного с сиалидозом недостаточность этого фермента была связана с мутацией структурного гена, расположенного на хромосоме 10, тогда как у больного с галактосиалидозом мутация обнаружена в гене, локализованном на хромосоме 20.

Клинические проявления (см. табл. 134.7). Клинические фенотипы недостаточности нейраминидазы разнообразны. Для сиалидоза типа I характерны миоклония и симптом «вишневой косточки», проявляющиеся на 2-м десятилетии жизни. Нарушаются походка и зрение. Сиалидоз типа II имеет неонатальную, младенческую и ювенильную формы. При неонатальной и младенческой форме имеет место изолированная недостаточность нейраминидазы, тогда как при ювенильной — недостаточность и нейраминидазы и β -галактозидазы. Неонатальная форма сиалидоза типа II характеризуется водянкой плода, асцитом при рождении, гепатоспленомегалией, нарушением структуры эпифизов, уплотнением надкостницы. Такие дети

часто рождаются мертвыми или умирают в первые дни. Младенческая форма проявляется на первом году жизни множественным дизостозом, некоторой задержкой психического развития, спланхномегалией, помутнением роговицы, симптомом «вишневой косточки» и судорогами. Ювенильную форму иногда называют галактосиалидозом. Она может проявляться в разном возрасте — от грудного до зрелого. Клинические проявления у грудных детей напоминают G_{M1} -ганглиозидоз (отеки, асцит, дисплазия костей и симптом «вишневой косточки»). При более позднем развитии болезни отмечают множественный дизостоз, спланхномегалия, умственная отсталость, аномалии строения тела, помутнение роговицы и двусторонний симптом «вишневой косточки».

Сиалидоз и галактосиалидоз *диагностируют* по снижению активности соответствующих ферментов. Определение их активности в культуре амниоцитов позволяет диагностировать болезнь пренатально.

Специфического *лечения* любой из форм не существует.

Аспартилглюкозаминурия

Эта аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления встречается редко, за исключением Финляндии, где ее носительство обнаруживается с частотой 1:36. В основе лежит недостаточность аспартилглюкозаминидазы, что приводит к накоплению аспартилглюкозамина, особенно в печени, селезенке и щитовидной железе. Ген этого фермента расположен на длинном плече хромосомы 4. В Финляндии большинство случаев заболевания и носительства связано с единственной мутацией (C163S), однако среди других популяций выявлено множество разных мутаций, свойственных конкретным семьям. Аспартилглюкозаминурию обычно выявляют на первом году жизни, когда у ребенка часто рецидивируют инфекционные заболевания, развивается понос и обнаруживаются грыжи (см. табл. 134.7). Позднее отмечают огрубление черт лица и низкорослость. Внешние признаки включают слабость суставов, макроглоссию, грубый голос, помутнение хрусталиков, мышечную гипотонию и спастичность. Психомоторное развитие обычно начинает отставать от нормы после 5-летнего возраста. Возникают поведенческие сдвиги, IQ у взрослых больных не достигает и 40.

Таблица 135.2

Характеристика врожденных нарушений гликозилирования

Тип	Дефектный фермент	Диморфия	Неврологические симптомы	Симптомы со стороны ЖКТ	Прочие симптомы
Ia	Фосфоманномутаза-2 M6Ф → M1Ф Частота 1:80 000	Нарушенное распределение жира: узкая талия, жировые отложения в подмышечной, паховой области и на ягодицах Высокая спинка носа Выступающая челюсть Большие уши Вдавленные соски	Мышечная гипотония Гипорефлексия Косоглазие Атаксия: атрофия или гипоплазия оливопонтocerebellарной области Умственная отсталость (IQ 40–60) Инсультоподобные эпизоды Геморрагические инфаркты мозга Полиневропатия Мышечная слабость Сколиоз Кифоз Пигментная дегенерация сетчатки Контрактуры Судороги	Плохой аппетит Задержка развития Дефицит карнитина Понос Печеночная недостаточность	Кардиомиопатия Перикардальный выпот Нефротический синдром Почечная тубулопатия Тяжелые инфекции Гипогонадизм Отсутствие полового развития Дефицит ТСГ Снижение уровня антитромбина III, α ₁ -кислого гликопротеида, α ₁ -трипсина, ферритина, церуллоплазмينا, протеинов C + S, фактора XI, компонентов компонента C1, C3a, C4a
Ib	Фосфогоманнозоизомеразы Ф6Ф → M6Ф	Нет	Нормальное развитие	Энтеропатия с потерей белка Плохое прибавление массы тела Хронический упорный понос Фиброз печени Гиперинсулинизм с гипогликемией Рвота	Коагулопатия Снижение уровня протеинов C, S и антитромбина III
Ic	Глюкозилтрансфераза: глюкоза не поступает в просвет цитоплазматического ретикулума	Нет	Сходно с типом Ia, но легче Легкая гипоплазия мозжечка Отсутствие невропатии Пигментная дегенерация сетчатки Судороги	Плохое прибавление массы тела	Рецидивирующий отек век Частые инфекции Коагулопатия
Id	Маннозилтрансфераза: манноза не поступает в просвет цитоплазматического ретикулума	Готическое небо Микроцефалия	Задержка развития Судороги	Плохое прибавление массы тела	
Ie	Доликофосфатманнозо-синтетаза: донор маннозы — ДМФ	Готическое небо Микроцефалия Срастание век в углах глаз Гемангиомы Короткие руки Короткие кисти Дисплазия ногтей	Задержка развития Гипотония мышц Судороги (тяжелые) Слепота из-за поражения коры головного мозга Гиперрефлексия Задержка миелинизации	Плохое прибавление массы тела	
IIa	N-ацетилглюкозаминилтрансфераза II	Лицевые аномалии	Стереотипные движения рук Задержка развития Отсутствие невропатии и гипоплазии мозжечка	Плохое прибавление массы тела	

Окончание табл. 135.2

	Дефектный фермент	Дизморфия	Неврологические симптомы	Симптомы со стороны ЖКТ	Прочие симптомы
IIb	Неизвестен	Лицевые аномалии	Гипотония мышц Судороги	Гепатомегалия	
IIc	Неизвестен	Лицевые аномалии	Задержка развития Гипотония мышц	Плохая прибавка массы тела	Частые инфекции с лейкоцитозом
X или IX	Неизвестен Не охарактеризован	Как при типе Ia Микроцефалия	Гипотония мышц Судороги Гипоплазия мозжечка Задержка развития	Упорный понос Плохая прибавка массы тела	Неиммунная водянка плода Катаракты Тромбоцитопения Почечная тубулопатия Деминерализация дистальных отделов костей

Примечание: М6Ф — маннозо-6-фосфат; М1Ф — маннозо-1-фосфат; ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин; Ф6Ф — фруктозо-6-фосфат; ДМФ — долихол-фосфат-манноза.

Больные, как правило, доживают до зрелого возраста, а ранняя их смерть связана с пневмонией или другой легочной патологией. Окончательный диагноз требует определения активности фермента в лейкоцитах периферической крови. В финской популяции возможна молекулярная диагностика путем выявления специфической мутации (С163S). Пренатальную диагностику проводят путем анализа активности аспартилглюкозаминидазы в культуре амниоцитов или ворсинах хориона. Специфического лечения не существует, применяют лишь поддерживающие меры. В ряде случаев проводили трансплантацию костного мозга, но неврологические нарушения сохранялись.

α -Маннозидоз

Это аутосомно-рецессивное заболевание обусловлено недостаточностью α -маннозидазы и накоплением богатых маннозой соединений. Ген α -маннозидазы расположен на хромосоме 19 (19p13.2-q12). Различают тяжелую младенческую форму болезни (тип I) и более легкий ювенильный вариант (тип II) (см. табл. 134.7). У всех больных отмечаются задержка психомоторного развития, грубые черты лица и множественный дизостоз. Однако при младенческой форме психические функции нарушаются быстрее и больные обычно погибают в возрасте между 3 и 10 годами. Костная патология в этом случае также выражена сильнее; развивается и гепатоспленомегалия. При ювенильной форме симптомы появляются в позднем детском или подростковом возрасте и выражены слабее. Такие

больные доживают до зрелых лет. У них наблюдали потерю слуха, деструктивный артрит, панцитопению и спастическую параплегию. Болезнь диагностируют путем определения активности фермента в лейкоцитах или культуре фибробластов. Возможна пренатальная диагностика. Специфического лечения не существует, хотя проводились попытки трансплантации костного мозга.

Врожденные нарушения гликозилирования

Врожденные нарушения гликозилирования (ранее называвшиеся «синдромом безуглеводных гликопротеидов») наследуются аутосомно-рецессивно и обусловлены дефектами синтеза и транспорта (тип I) или модификации и процессинга (тип II) углеводной части гликопротеидов (см. табл. 135.2). Так как нарушение посттрансляционной модификации затрагивает многие белки разных тканей, болезнь имеет системный характер и разнообразные клинические проявления. Секреция и мембранное связывание многих белков зависит именно от их углеводной части. Биохимическим маркером всех этих нарушений является лишенный углеводов трансферрин, присутствие которого в сыворотке и СМЖ выявляют путем электрофореза с изоэлектрическим фокусированием.

Клинические проявления включают симптомы со стороны нервной системы и многих внутренних органов и тканей (см. табл. 135.2). Врожденные нарушения гликозилирования типа I (чаще всего встречается тип Ia) проявляются в грудном возрасте мы-

печной гипотонией, слабостью, гиперрефлексией, инсультоподобными эпизодами, дизморфией и втянутыми сосками молочных желез (см. табл. 135.2). В детстве наблюдаются атаксия, атрофия мышц и ослабление глубоких сухожильных рефлексов. Сохраняются и инсультоподобные эпизоды, что может быть связано с дефицитом фактора IX, протеинов C и S и антитромбина III. Всегда имеет место косоглазие, часто — пигментозный ретинит. Наблюдаются также задержка роста, нарушения функции печени, дегенерация сетчатки и аномалии скелета (контрактуры суставов, кифосколиоз, килевидная грудная клетка), которые могут быть следствием неврологических нарушений. У старших больных иногда регистрируют перикардальный выпот, а у грудных детей — гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию. Тяжелой формой некоторых врожденных нарушений гликозилирования, как показывают исследования трансферрина, является младенческая оливопонтocerebellарная атрофия. Отличительным признаком служит липодистрофия с выраженными жировыми отложениями на ягодицах и в надлобковой области. Для взрослых больных с нарушением фосфорилирования типа Ia характерны гипогонадизм и инвалидность. Это состояние следует подозревать во всех случаях задержки развития, умственной отсталости, гипоплазией мозжечка, мышечной гипотонией, нарушением функций печени и инсультоподобными эпизодами. При нарушениях типа Ib неврологические симптомы отсутствуют, но обычно имеет место гипогликемия, энтеропатия с потерей белка, рвота и понос. *Диагноз* подтверждают результатами анализа трансферрина с помощью изоэлектрического фокусирования. При типах заболевания I и II определяются разные виды трансферрина. *Лечение* симптоматическое. Прием маннозы внутрь помогает лишь при нарушениях типа Ib.

Литература

- Arvio M., Sauna-Aho O., Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: Follow-up study of transplanted and non-transplanted patients. *J Pediatr* 2001; 138: 288–90.
- Grünwald S., Matthijs G., Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: A review. *Pediatr Res* 2002; 52: 618–24.
- Kjaergaard S., Schwartz M., Skovby F. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): Phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Arch Dis Child* 2001; 85: 236–9.

- Leonard J., Grünwald S., Clayton P. Diversity of congenital disorders of glycosylation. *Lancet* 2001; 357: 1382–3.
- Mention K., Michaud L., Dobbelaere D. et al. Neonatal severe intractable diarrhea as the presenting manifestation of an unclassified congenital disorder of glycosylation (CGG-x). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: 217–9.
- Pearl P. L., Krasnewich D. Neurologic course of congenital disorders of glycosylation. *J Child Neural* 2001; 16: 409–13.

Глава 136

Мукополисахаридозы

Роберт М. Клигман (Robert M. Kliegman), Джозеф Л. Мюнцер (Joseph L. Muenzer)

Мукополисахаридозы — наследственные болезни накопления, обусловленные недостаточностью лизосомных ферментов, которые разрушают гликозаминогликаны (ранее называвшиеся *мукополисахаридами*). Эта гетерогенная группа заболеваний характеризуется накоплением гликозаминогликанов в лизосомах, повышенной их экскрецией с мочой, а также той или иной степенью психической и соматической патологии. Тяжелые формы приводят к преждевременной смерти. Каждый тип заболевания обусловлен недостаточностью конкретного лизосомного фермента и отличается определенным сочетанием пораженных органов и характерной динамикой (табл. 136.1 и 136.2). В зависимости от ферментативного дефекта может быть заблокирован метаболизм дерматансульфата, гепарансульфата и кератансульфата порознь или в разных сочетаниях. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах в конце концов приводит к нарушению функции клеток, сосудов, тканей и органов. Мукополисахаридозы имеют много общих клинических проявлений, хотя и различаются по тяжести симптомов. К общим характеристикам относятся хроническое и прогрессирующее течение болезни, поражение многих органов, спланхномегалия, множественный дистостоз и аномальные черты лица (см. табл. 136.1 и 136.2). Могут нарушаться зрение, слух, дыхание, кровообращение и подвижность суставов. При тяжелых формах обычно наблюдается умственная отсталость. Недостаточность разных

Таблица 136.1

Классификация мукополисахаридозов

	Эпоним	Дефектный фермент	Накапливаемый гликозаминогликан	Основные клинические проявления
IIH	Гурлер	α -L-идуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Умственная отсталость, патология сердца, помутнение роговицы, грубые черты лица, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия; смерть до 10-летнего возраста
IS	Шейе	α -L-идуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Интеллект и продолжительность жизни нормальные, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов и патология сердца
IIH/S	Гурлер-Шейе	α -L-идуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Промежуточный фенотип между синдромами Гурлер и Шейе
II	Хантер ¹	Идуронатсульфатаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Множественный дизостоз, патология сердца, умственная отсталость, грубые черты лица, гепатоспленомегалия различной тяжести; при тяжелой форме смерть до 15-летнего возраста; при более легких формах интеллект нормальный
IIIA	Санфилиппо А	Гепаран-N-сульфатаза (сульфамидаза)	Гепарансульфат	Гиперактивность, легкие соматические симптомы, резкая умственная отсталость; смерть между 10 и 20 годами
IIIB	Санфилиппо В	α -N-ацетилглюкозаминидаза	Гепарансульфат	Как при синдроме Санфилиппо типа А
IIIC	Санфилиппо С	Ацетил-КоА-глюкозаминидазоацетилтрансфераза	Гепарансульфат	Как при синдроме Санфилиппо типов А и В
IIID	Санфилиппо D	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Гепарансульфат	Как при синдроме Санфилиппо типов А и В
IVA	Моркио А	Галактозо-6-сульфатаза	Кератансульфат	Характерные деформации костей, гипоплазия зубов, короткое туловище, низкорослость, нормальный интеллект, неиммунная водянка плода; существуют более легкие формы
IVB	Моркио В	β -галактозидаза	Кератансульфат	Как при синдроме Моркио типа А; тяжесть симптомов различна
V	Больше не применяется			
VI	Марото-Лами	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	Дерматансульфат	Нормальный интеллект, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, патология сердца, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы; существуют более легкие формы
VII	Слай	β -глюкуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Умственная отсталость, патология сердца, помутнение роговицы, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, широко различающиеся по тяжести; существуют фетальная (водянка плода) и неонатальная форма
VIII	Больше не применяется			
IX		Гиалуронидаза	Гиалуронан	Узлы в мягких тканях вокруг суставов, низкорослость

¹ При легкой форме синдрома Хантера, дефиците того же фермента с накоплением гликозаминогликана больные низкорослые, интеллект полностью сохраняется и они доживают до взрослого возраста.

лизосомных ферментов может иметь сходные клинические проявления, и наоборот, при недостаточности какого-либо одного из ферментов тяжесть клинических проявлений может быть различной. Мукополисахаридозы наследуются аутосомно-рецессивным способом. Исключение составляет мукополисахаридоз типа II, наследование которого сцеплено с X-хромосомой.

Каждый мукополисахаридоз генетически неоднороден. Эта неоднородность обусловлена многообразием мутаций структурных генов, кодирующих лизосомные ферменты. Кроме того, многие больные являются смешанными гетерозиготами, т. е. наследуют от родителей разные мутантные аллели. Корреляцию между генотипом и фенотипом можно обнаружить при синдроме Гурлер и тяже-

Таблица 136.2

Диагностические и лечебные мероприятия при мукополисахаридозах

Признаки и симптомы	Тип мукополисахаридоза	Мероприятия
Гидроцефалия	I, II, IV	КТ; вентрикулоперитонеальное шунтирование
Помутнение роговицы	I, IV, VI, VII	Трансплантация роговицы; профилактика глаукомы
Дегенерация сетчатки	I, II, III	Ночное освещение
Нарушения слуха	Многие типы	Катетеризация слуховых труб, слуховые аппараты
Тугоподвижность суставов	Многие типы, кроме IV	Пассивные упражнения
Синдром запястного канала	Многие типы	Обычная ЭМГ; хирургическая декомпрессия
Обструкция дыхательных путей (удушьё)	Многие типы	Тонзиллэктомия и удаление аденоидов; самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением; лазерная эксцизия отложений в трахее, трахеотомия
При общей анестезии	I, II, IV, VI	Исключение возможности атлантаоксиального подвывиха; применение короткой эндотрахеальной трубки, готовность к длительному периоду выхода из наркоза
Пролапс митрального клапана с регургитацией	I, II	Протезирование клапана, профилактика эндокардита
Поражение аортального клапана	II, IV, VI	То же
Сдавление спинного мозга	Наиболее часто при типе IV; кроме типов III и IX	МРТ шейного отдела позвоночника; хирургическая стабилизация

лой форме мукополисахаридоза типа II, но большинство мутаций не позволяет предвидеть клинические особенности заболевания.

Клинические проявления

Мукополисахаридоз типа I. Недостаточность идуронидазы приводит к широкому спектру клинических проявлений от наиболее тяжелого синдрома Гурлер до относительного легкого синдрома Шейе. Синдром Гурлер считается прототипом мукополисахаридозов, но нельзя забывать, что он характеризует лишь наиболее тяжелую часть клинического спектра.

Синдром Гурлер. При этой тяжелой и прогрессирующей форме мукополисахаридоза типа I, приводящей к поражению многих органов и тканей, больные обычно не доживают до 10-летнего возраста. При рождении дети выглядят здоровыми, но уже в 6–24-месячном возрасте у них отмечают гепатоспленомегалию, деформации скелета, грубые черты лица, помутнение роговицы, увеличение языка, выпуклый лоб, тугоподвижность суставов и низкорослость. У некоторых больных еще до 1 года развивается острая кардиомиопатия. Общая задержка развития, нарушение слуха и увеличенный язык препятствуют приобретению речевых навыков. Глухота связана с нейросенсорными и проводниковыми нарушениями. Часто возника-

ют инфекции верхних дыхательных путей и отиты; ребенок шумно дышит, и у него постоянно течет из носа. Сообщающаяся гидроцефалия приводит к расширению желудочков мозга с повышением внутричерепного давления. Обычно развивается помутнение роговицы, глаукома и дегенерация сетчатки. Во многих случаях из-за хронической обструкции дыхательных путей приходится прибегать к трахеостомии. Смерть обычно наступает от поражений легких и сердца.

Рентгенологическая картина при мукополисахаридозах соответствует *множественному дизостозу*. Череп увеличен, его свод утолщен, лямбдовидный и сагиттальный швы преждевременно зарощены, орбиты мелкие, турецкое седло имеет вид спирали, расстояния между зубами нарушено, и видны кисты прорезывания. Отмечается гипоплазия передней части поясничных позвонков и кифоз. Диафизы длинных костей увеличены, метафизы деформированы, центры окостенения в эпифизах развиты слабо. Таз обычно плохо сформирован, головки бедренных костей маленькие и вывернуты кнаружи. Ключицы укорочены, утолщены и деформированы; ребра веслообразные (сужены к позвоночнику, уплощены и расширены к груди-не). Фаланги пальцев короткие с расширенными диафизами.

Ген, кодирующий α -идуронидазу, расположен на хромосоме 4 (4p16.3), состоит из 19 тыс. пар

нуклеотидов и включает 14 экзонов. При анализе мутаций обнаружено два основных аллеля, W402X и Q70X, и минорный аллель P533R, на долю которых приходится более 50% всех мутантных аллелей, выявленных при мукополисахаридозе типа I среди белого населения. Все эти аллели являются молчащими (т. е. не кодирующими активный фермент) и у гомозигот или смешанных гетерозигот обуславливают самую тяжелую форму мукополисахаридоза типа I — синдром Гурлер. Многие мутации выявлены лишь у одного или нескольких больных.

Синдром Гурлер—Шейе. Этот фенотип заболевания занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе и характеризуется прогрессирующим поражением большого числа органов и тканей, включая множественный дистоз, но без нарушения умственного развития. Симптомы обычно возникают между 3 и 8 годами жизни, и больные обычно доживают до зрелого возраста. Смерть наступает от сердечной недостаточности и обструкции верхних дыхательных путей. У больных отмечаются микрогнатия и спондилолистез, который может вызвать сдавление спинного мозга.

Синдром Шейе. При этой легкой форме мукополисахаридоза типа I обнаруживаются тугоподвижность суставов, поражение аортального клапана и помутнение роговицы; других соматических проявлений немного. Симптомы обычно появляются после 5-летнего возраста, а диагноз устанавливают лишь между 10 и 20 годами. Интеллект и рост остаются нормальными; в наибольшей степени поражаются суставы и глаза. Помимо непрозрачности роговицы, развивается глаукома и дегенерация сетчатки. У некоторых больных из-за хронической обструкции дыхательных путей возникает апноэ во сне, что требует трахеостомии. Иногда приходится прибегать к замене аортального клапана.

Мукополисахаридоз типа II. Мукополисахаридоз типа II (синдром Хантера) подразделяют на две формы — тяжелую и легкую, которые соответствуют лишь крайним участкам широкого спектра клинических проявлений. Эти формы различаются только клинически, так как активность идуранат-2-сульфатазы в обоих случаях полностью отсутствует. Тяжелая форма синдрома Хантера сходна с синдромом Гурлер, но роговицы остаются прозрачными, а соматическая патология и нарушения ЦНС прогрессируют медленнее. Легкая форма

напоминает синдром Шейе: больные живут дольше, нарушения ЦНС минимальны, а соматическая патология развивается еще медленнее. Тяжелая форма проявляется обычно на 3–4-м году жизни огрублением черт лица, низкорослостью, деформацией костей, тугоподвижностью суставов и задержкой умственного развития. Отложения мукополисахаридов в ЖКТ могут вызывать понос. Для этой формы характерна сообщающаяся гидроцефалия, которую трудно выявить из-за сопутствующих нарушений ЦНС. Смерть обычно наступает в возрасте 10–15 лет, и ей предшествуют разнообразные медленно прогрессирующие неврологические симптомы, напоминающие поздние стадии синдрома Санфилиппо.

При легкой форме мукополисахаридоза типа II интеллект у взрослых больных полностью сохранен, но имеются явные признаки соматической патологии, сходные с таковыми при тяжелой форме, но гораздо медленнее прогрессирующие. Поражение дыхательных путей, нарушение слуха, синдром запястного канала и тугоподвижность суставов, как и при легкой форме, инвалидизируют больных.

Синдром Хантера наследуется сцеплено с X-хромосомой. Ген идуранат-2-сульфатазы включает 9 экзонов, состоит из 24 тыс. пар нуклеотидных оснований и расположен на хромосоме X (Xq28). Примерно у 20% больных с тяжелой формой синдрома обнаруживаются крупные делеции или рекомбинации этого гена. Для крайне тяжелого фенотипа характерна очень крупная делеция, захватывающая и соседние гены, что обуславливает синдром «генной последовательности». В большинстве же случаев мукополисахаридоза типа II выявляются точечные мутации, мелкие делеции или вставки, многие из которых встречаются только в одной определенной семье.

Мукополисахаридоз типа III. Мукополисахаридоз типа III (синдром Санфилиппо) — это биохимически разнообразная, но клинически сходная группа нарушений, которые разделяют на четыре формы. Каждая форма обусловлена недостаточностью определенного фермента распада гепарансульфата (см. табл. 136.1). Известны фенотипические вариации мукополисахаридоза типа III, но их меньше чем в случаях других мукополисахаридозов, хотя, возможно, легкие формы мукополисахаридоза типа III просто трудно распознать. Для больных с синдромом Санфилиппо характерны медленно прогрессирующие тяжелые

нарушения ЦНС при относительно легких поражениях других органов. Такое непропорциональное вовлечение ЦНС в патологический процесс является уникальным отличительным признаком мукополисахаридоза типа III. Симптомы обычно появляются между 2 и 6 годами у ранее внешне здорового ребенка и включают задержку развития, гиперактивность с агрессивным поведением, гирсутизм, нарушение сна и небольшое увеличение печени и селезенки. Из-за медленного нарастания симптомов диагноз обычно запаздывает. Тяжелые неврологические симптомы, быстро нарушающие социальную адаптированность больного, чаще всего отмечаются в возрасте 6–10 лет. Больной мало спит, раздражителен, не в состоянии сдерживать себя, агрессивен и при этом сохраняет нормальную физическую силу, что делает общение с ним особенно трудным.

При мукополисахаридозе типа IIIA выявлены мутации гена гепаран-*N*-сульфатазы, который состоит из 11 тыс. пар нуклеотидных оснований и расположен на хромосоме 17 (17q25.3), а при заболевании типа IIIB установлены мутации гена α -*N*-ацетилглюкозаминидазы (8,5 тыс. пар оснований, 6 экзонов, хромосома 17q21). В большинстве случаев это редкие миссенс-мутации, мелкие делеции или мутации, вызывающие преждевременное окончание синтеза белка.

Мукополисахаридоз типа IV. Мукополисахаридоз типа IV (синдром Моркио) обусловлен нарушением распада кератансульфата. В основе синдрома, имеющего широкий спектр клинических проявлений, лежит недостаточность либо *N*-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (форма А), либо β -галактозидазы (форма В). Для обеих форм характерны карликовость со значительным укорочением туловища, тонкие отложения кератансульфата в роговице, костные аномалии (отличающиеся от таковых при мукополисахаридозе других типов) и нормальный интеллект. Основные проявления синдрома Моркио связаны с поражением скелета и его последствиями для нервной системы. Недоразвитие зубовидного отростка и слабость связок приводят к опасному для жизни атлантоосевому подвывиху. Хирургическая стабилизация верхнего шейного позвонка путем артродеза до развития миелопатии шейного отдела может спасти жизнь больных. Ранние признаки включают genu valgus, кифоз, задержку роста с укорочением туловища и шеи и утиную походку с частыми падениями.

Помимо поражения костей могут наблюдаться помутнение роговицы, гепатомегалия и мелкие зубы с истонченной эмалью; часто развивается кариес. Описаны и легкие формы мукополисахаридоза типа IV с дисплазией бедренных костей и помутнением роговицы, но больные в этих случаях достигают почти нормального роста, аномалии скелета выражены в меньшей степени, а кератинсульфат в моче не определяется.

Ген *N*-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы, недостаточность которой характерна для синдрома Моркио типа А, состоит из 50 тыс. пар оснований, содержит 14 экзонов и расположен на хромосоме 16 (16q24.3). Известно около 100 его мутаций (миссенс-мутации и мелкие делеции). У выходцев из Северной Ирландии и Австралии часто встречаются две из них, что объясняет относительно высокую распространенность мукополисахаридоза типа IV в Северной Ирландии (эффект основателя). Несколько миссенс-мутаций выявлено и в гене β -галактозидазы, недостаточность которой типична для редкой формы синдрома Моркио, мукополисахаридоза типа IVB.

Мукополисахаридоз типа VI. Синдром Марото–Лами, в основе которого лежит недостаточность *N*-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, характеризуется сохранностью интеллекта на фоне разной степени соматической патологии, типичной для мукополисахаридоза типа I. Для тяжелой формы этого синдрома характерны помутнение роговицы, грубые черты лица, тугоподвижность суставов, поражение клапанов сердца, сообщающаяся гидроцефалия и множественный дизостоз. В течение нескольких первых лет ребенок растет нормально, но к 6–8 годам рост практически прекращается. Легкие или промежуточные формы синдрома Марото–Лами легко принять за синдром Шейе. Утолщение твердой мозговой оболочки в шейном отделе у таких больных нередко приводит к сдавлению спинного мозга и миелопатии.

Ген *N*-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (α -сульфатазы В) расположен на участке q13.3 хромосомы 5 и включает 8 экзонов. Известно более 30 его мутаций (сдвиг рамки считывания, нонсенс- и миссенс-мутации), большинство из которых свойственно только определенным семьям.

Мукополисахаридоз типа VII. Синдром Слая (мукополисахаридоз типа VII) обусловлен недостаточностью β -глюкуронидазы. Эта наиболее редкая форма мукополисахаридозов отличается и наи-

большим разнообразием клинических проявлений. Для тяжелого неонатального варианта характерны водянка плода, множественный дизостоз, а также симптомы и признаки лизосомных болезней накопления. Неонатальный вариант недостаточности β -глюкуронидазы — одна из немногих таких болезней, диагностика которых возможна еще во внутриутробном периоде или сразу после рождения. Клинические проявления сходны с таковыми при мукополисахаридозе типа I: грубые черты лица, гепатоспленомегалия, пупочная грыжа, горб и множественный дизостоз. Тяжесть симптомов и степень умственной отсталости могут быть разными. Нейтрофилы содержат грубые метакроматические включения.

Ген β -глюкуронидазы расположен на участке q21.1 хромосомы 7 и состоит из 21 тыс. пар нуклеотидов и 12 экзонов. Известно более 35 его мутаций (в основном, миссенс-мутации, но также нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания и мутации, затрагивающие сайты сплайсинга).

Мукополисахаридоз типа IX. В одном случае этого заболевания отмечено образование узлов в мягких околосуставных тканях и накопление гликозаминогликанов в лизосомах. Наблюдались легкие черепно-лицевые аномалии и низкорослость. Подвижность суставов и интеллект сохранялись. В данном случае, по-видимому, не происходил распад гиалуронана (прежнее название — гиалуроновая кислота), который в норме присутствует в хрящевой ткани и синовиальной жидкости.

Диагностика

Исследования начинают с исследования гликозаминогликанов в моче. Существует много методов такого анализа — от полуколичественных экспресс-тестов (в капле мочи) до более точных качественных и количественных. Экспресс-тесты не требуют времени, недороги, но могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, что зависит, в основном, от надежности лаборатории. При любом подозрении на мукополисахаридоз следует определять активность лизосомных ферментов. Для таких определений подходят сыворотка крови, лейкоциты или культура фибробластов. Выбор ткани зависит от конкретного фермента и предпочтений лаборатории. Все мукополисахаридозы можно диагностировать пренатально, используя для этого культуру амниоцитов или ворсины хориона. Вы-

явить носительство путем определения активности ферментов довольно трудно. При синдроме Хантера и сцепленном с X-хромосомой заболевании вместо этого рекомендуются молекулярные методы выявления носительства, если, конечно, заранее известны свойственные данной семье мутации.

Лечение

При мукополисахаридозе типа I трансплантация костного мозга значительно ослабляет соматические проявления болезни и увеличивает продолжительность жизни больных. При этом отмечалось уменьшение или исчезновение гепатоспленомегалии, тугоподвижности суставов, лицевых аномалий, приступов удушья во сне, поражений сердца, сообщающейся гидроцефалии и глухоты. Однако костные и глазные проявления сохранялись. Большинство больных с синдромом Гурлер после трансплантации костного мозга нуждаются в ортопедических операциях, включая остеотомию лицевых костей, реконструкцию вертлужных впадин и артродез позвоночника. На нейропсихологических проявлениях мукополисахаридозов трансплантация костного мозга сказывается по-разному. Если она проводится у больных с синдромом Гурлер до 2-летнего возраста или при исходном показателе психического развития более 70, то улучшает отдаленные результаты. Считается, что после трансплантации костного мозга источником фермента в ЦНС становятся клетки микроглии, которые имеют костномозговое происхождение. При тяжелых мукополисахаридозах типов II и III умственную отсталость предотвратить не удастся. Таким образом, трансплантация костного мозга рекомендуется больным с синдромом Гурлер до 2-летнего возраста в отсутствие значительных неврологических проявлений. Хотя эта операция во многих случаях улучшает течение болезни и продлевает жизнь больных, ее нельзя считать радикальным методом лечения. Уже отмечалось, что она не сказывается на костных и глазных проявлениях мукополисахаридозов и далеко не всегда улучшает их неврологическую симптоматику.

Перспективным методом лечения соматической патологии при мукополисахаридозах является заместительная терапия рекомбинантными ферментами. В настоящее время проводятся клинические испытания рекомбинантной α -L-идуронидазы при мукополисахаридозе типа I. Первые результаты

свидетельствуют об уменьшении экскреции гликозаминогликанов с мочой, уменьшении или нормализации размеров печени и селезенки, улучшении роста, снижении частоты приступов удушья во сне, увеличении амплитуды движений в суставах, ослаблении боли, повышении выносливости и физической активности. При наработке достаточного количества других рекомбинантных ферментов их начнут применять и при других мукополисахаридозах. Следует учитывать, что при периферическом введении ферментов они вряд ли смогут пройти через гематоэнцефалический барьер и повлиять на состояние ЦНС. Заместительная ферментная терапия может осложняться появлением антител к рекомбинантному белку и аллергическими реакциями (крапивница).

Поскольку в настоящее время возможности специфической терапии ограничены, особое внимание следует уделять мероприятиям, поддерживающим функции дыхания и кровообращения, улучшающим слух, облегчающим синдром запястного канала и предотвращающим сдавление спинного мозга и гидроцефалию. Все это значительно улучшает качество жизни больного и его семьи (см. табл. 136.2). Прогрессирующее течение мукополисахаридозов определяет необходимость регулярной оценки состояния больных с участием многих специалистов.

Литература

- Clary M. A., Wraith J. E. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 1993; 69: 403–6.
- Danos O., Heard J. M. Mucopolysaccharidosis. *Mol Cell Biol Hum Dis* 1995; 5: 350–67.
- Guffon N., Souillet G., Maire I. et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998; 133: 119–25.
- Hopwood J. J., Bunge S., Morris C. P. et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: Mutations in the iduronate-2-sulphatase gene. *Hum Mutat* 1993; 2: 435–42.
- Hopwood J. J., Morris C. P. The mucopolysaccharidoses: Diagnosis, molecular genetics and treatment. *Mol Biol Med* 1990; 7: 381–404.
- Kakkis E. D., Muenzer J., Tiller G. E. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182–8.
- Mikles M., Stanton R. P. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop* 1997; 26: 533–40.
- Newfeld E. F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed., Vol. II / C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 1995. — P. 2465.

- Northover H., Cowie R. A., Wraith J. E. Mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 357–65.
- Peters C., Shapiro E. G., Anderson J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998; 91: 2601–8.
- Peters C., Shapiro E. G., Krivit W. Hurler syndrome: Past, present, and future. *J Pediatr* 1998; 133: 7–9.
- Sands M. S., Wolfe J. H., Birkenmeier E. H. et al. Gene therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 352–60.
- Schmidtchen A., Greenberg D., Zhao H. G. et al. NAGLU mutations underlying Sanfilippo syndrome type B. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 64–9.
- Scott H. S., Bunge S., Gal A. et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6: 288–302.
- Shapiro E. G., Lockman L. A., Balthazor M. et al. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413–29.
- Stone J. E. Urine analysis in the diagnosis of mucopolysaccharide disorders. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 207–25.
- Suzuki K., Proia R. L., Suzuki K. Mouse models of human lysosomal diseases. *Brain Pathol* 1998; 8: 195–215.
- Tandon V., Williamson J. B., Cowie R. A. et al. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 938–44.
- Van Heest A. E., House J., Krivit W. et al. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg [Am]* 1998; 23: 236–43.
- Whitley C. B., Belani K. G., Chang P. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Hum Genet* 1993; 46: 209–18.
- Wraith J. E. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72: 263–7.

Глава 137

Нарушения пуринового и пиримидинового обмена

Джеймс К. Харрис (James C. Harris)

Пурины в виде АТФ служат главным источником энергии для клеток и вместе с пиримидинами образуют нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК), ко-

которые хранят, транскрибируют и транслируют генетическую информацию. Пурины входят также в состав основных коферментов (НАД и его восстановленной формы НАДФ), регулирующих обмен веществ, и играют важнейшую роль в передаче внутриклеточных сигналов (ГТФ, цАМФ и цГМФ). Активные нуклеотиды образуются из гетероциклических азотсодержащих пуриновых (гуанин и аденин) и пиримидиновых оснований (цитозин, уридин и тимин). Начальные этапы биосинтеза пуринового кольца показаны на рис. 137.1. Пурины синтезируются главным образом из эндогенных соединений; реутилизация пищевых пуринов имеет гораздо меньшее значение. Конечным продуктом пуринового обмена у человека является мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин).

Врожденные нарушения пуринового и пиримидинового обмена обуславливают широкий спектр патологических состояний с разнообразными клиническими проявлениями. К ним относятся гиперурикемия, острая почечная недостаточность, подагра, неврологические нарушения (судороги, мышечная слабость, хореоатетонидные и дистониче-

ские движения), нарушения развития, умственная отсталость, склонность к самоповреждению и агрессивное поведение с аутизмом, анемия, задержка развития, подверженность инфекциям (иммунодефицит) и глухота.

Хотя уровень мочевой кислоты недостаточно специфический маркер таких нарушений, всегда необходимо искать причину его повышения в сыворотке крови. В любое данное время уровень мочевой кислоты зависит от синтеза пуринов из эндогенных источников, распада нуклеиновых кислот в тканях и кругооборота предсуществующих пуринов. Мочевая кислота плохо растворима, и лишь ее непрерывное выведение предотвращает накопление ее токсических количеств в организме. Почечная экскреция мочевой кислоты включает следующие этапы: 1) клубочковую фильтрацию; 2) реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах, 3) секрецию в конечных отделах проксимальных канальцев; 4) ограниченную реабсорбцию вблизи мест секреции. Таким образом, выведение мочевой кислоты почками зависит как от ее концентрации в сыворотке крови, так и от гомеостатических ме-

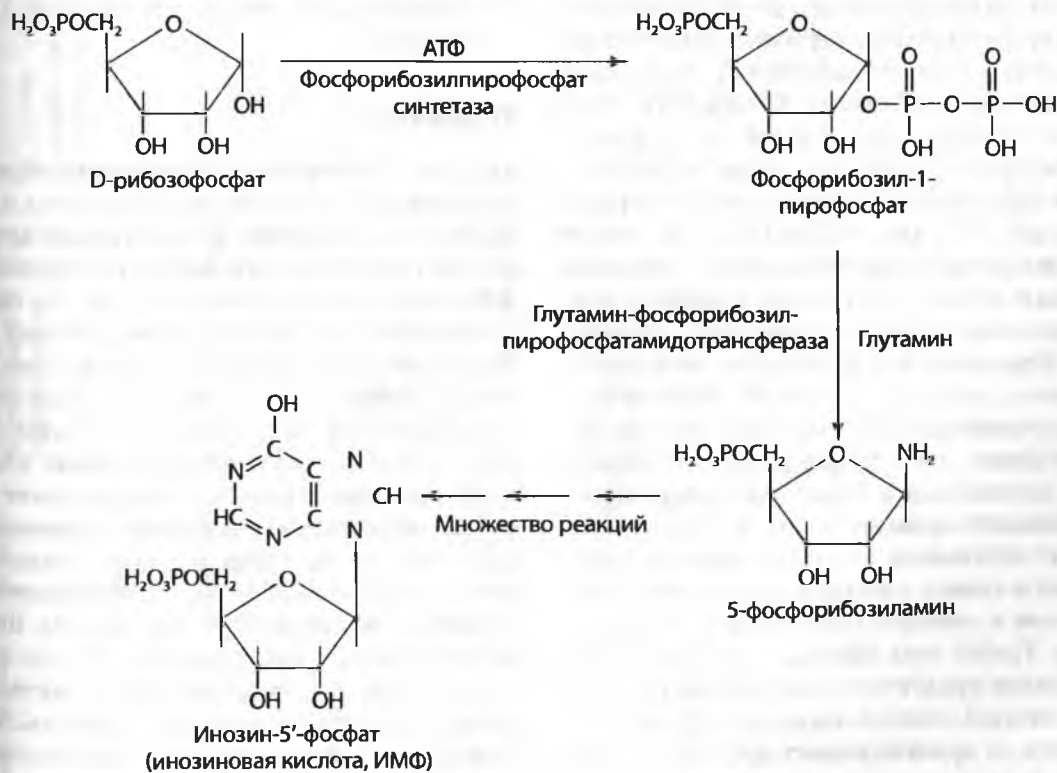


Рис. 137.1. Начальные стадии биосинтеза пуринового кольца

ханизмов предотвращения гиперурикемии. У детей уровень мочевой кислоты в сыворотке крови — менее надежный показатель ее продукции, чем у взрослых, для выявления повышенного образования мочевой кислоты следует определять ее уровень в моче. Небольшое количество мочевой кислоты выводится из организма через ЖКТ (с желчью и в результате кишечной секреции). Поскольку мочевая кислота в обычных условиях плохо растворима, ее уровень поддерживается в максимально переносимых пределах и уже небольшие колебания ее продукции, растворимости или секреции могут резко повышать ее содержание в сыворотке крови. При почечной недостаточности возрастает выведение уратов через сохранившиеся нефроны и ЖКТ. Продукция мочевой кислоты увеличена при злокачественных новообразованиях, синдроме Рейе, синдроме Дауна, псориазе, серповидноклеточной анемии, цианотических пороках сердца, приеме панкреатических ферментов, гликогеназах типов I, III, IV и V, непереносимости фруктозы, недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы и подагре.

Биосинтез пуринов и пиримидинов осуществляется двумя путями. Один из них — это многоэтапный синтез из эндогенных предшественников, в ходе которого из рибозо-5-фосфата и карбамилфосфата образуются соответственно пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды. Второй путь — одноэтапная реутилизация пуриновых и пиримидиновых оснований, присутствующих в пищевых продуктах или образующихся в процессе катаболизма (см. рис. 137.1; рис. 137.2 и 137.3). На первом пути вследствие присоединения рибозо-1-фосфата к пуриновым основаниям гуанину и аденину или к пиримидиновым основаниям цитозину, урацилу и тимину образуются нуклеозиды гуанозин, аденозин, цитидин, уридин и тимидин. Фосфорилирование этих нуклеозидов приводит к образованию нуклеотидов (моно-, ди- и трифосфатов). В обычных условиях реутилизация пуриновых и пиримидиновых оснований превалирует над их синтезом из эндогенных источников. Синтез наиболее активно происходит в тканях с высокой скоростью обновления клеток: в эпителии кишечника, коже и костном мозге. Третий путь обмена — это путь распада. Конечными продуктами катаболизма пуринов является мочевая кислота, тогда как пиримидины распадаются до промежуточных продуктов цикла Кребса. За сутки распадается и выводится лишь небольшая доля пуринов.

Врожденные дефекты синтеза пуриновых нуклеотидов включают:

- 1) повышенную активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы;
- 2) недостаточность аденилсукциназы.

Нарушения распада пуринов обуславливаются недостаточностью:

- 1) мышечной АМФ-дезаминазы;
- 2) аденозиндезаминазы;
- 3) фосфорилазы пуриновых нуклеозидов;
- 4) ксантиноксидоредуктазы.

Дефекты реутилизации пуринов связаны с недостаточностью гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы и аденинфосфорибозилтрансферазы.

Врожденные дефекты пиримидинового обмена включают недостаточность:

- 1) уридинмонофосфатсинтазы (наследственная оротовая ацидурия);
- 2) дигидропиримидиндегидрогеназы;
- 3) дигидропиримидиназы;
- 4) β -уреидопропионазы;
- 5) пиримидин-5'-нуклеотидазы;
- 6) тимидинфосфорилазы;
- 7) повышенную активность пиримидин-5'-нуклеотидазы.

Подагра

Подагра проявляется гиперурикемией, образованием состоящих из уратов камней в почках и острым воспалением суставов. Подагрический артрит является следствием отложения кристаллов монокристаллической соли мочевой кислоты, что приводит к воспалению суставов и околосуставных тканей. Чаще поражается какой-либо один сустав (обычно плюснефаланговый или фаланги большого пальца стопы). Над участками прикрепления сухожилий в локте, колене или стопе, а также в завитках ушных раковин образуются подагрические тофусы (отложения кристаллов уратов). Первичная подагра возникает, как правило, у мужчин среднего возраста вследствие избыточного образования и/или снижения экскреции мочевой кислоты. Биохимическая причина в большинстве случаев остается неизвестной, и первичную подагру считают заболеванием с полигенным наследованием. Гиперурикемия и подагра в детском возрасте очень часто бывают вторичными, т. е. обусловленными другими заболеваниями, при которых ускоряется распад

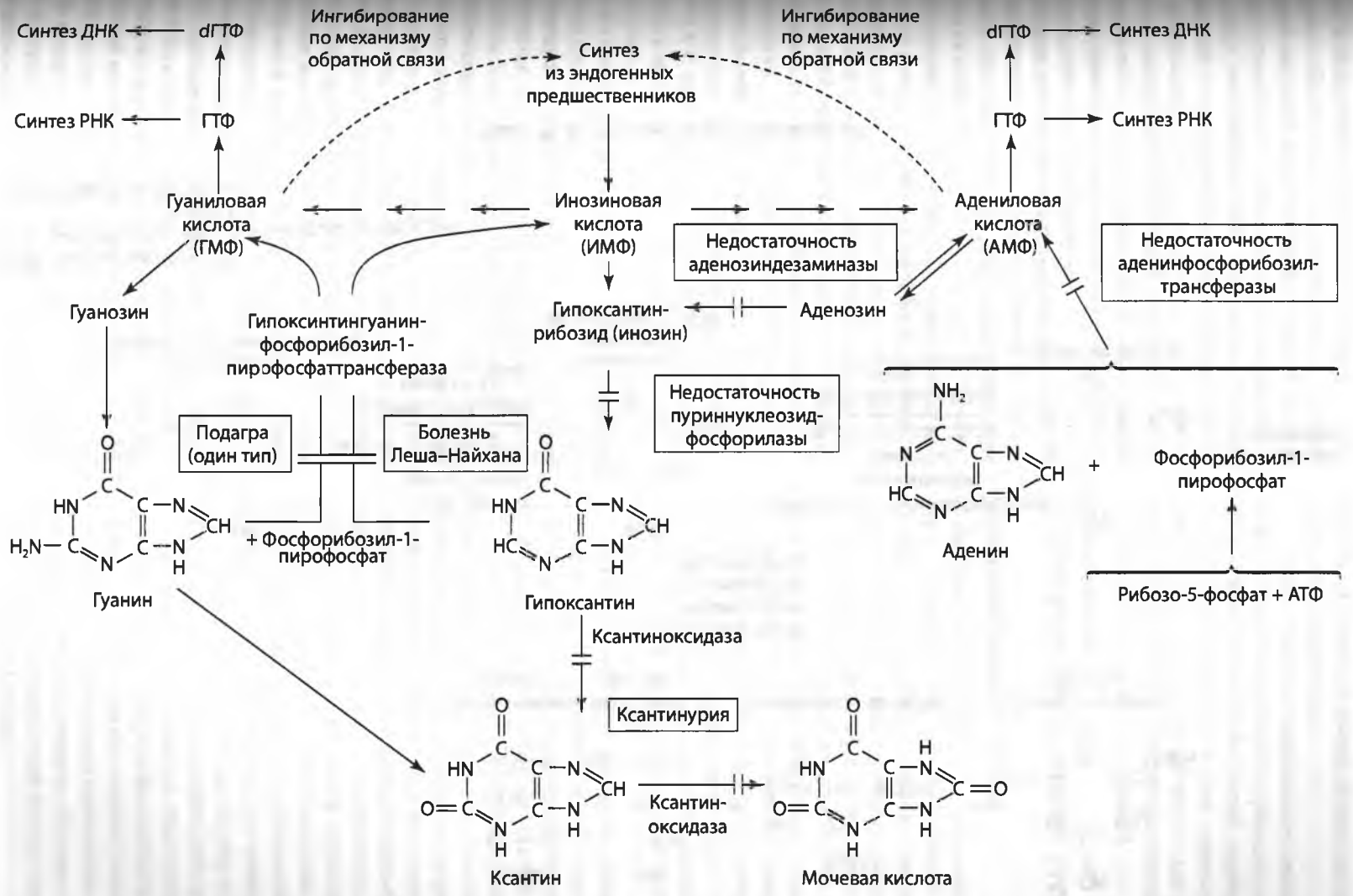


Рис. 137.2. Пути метаболизма и реутилизации пуринов

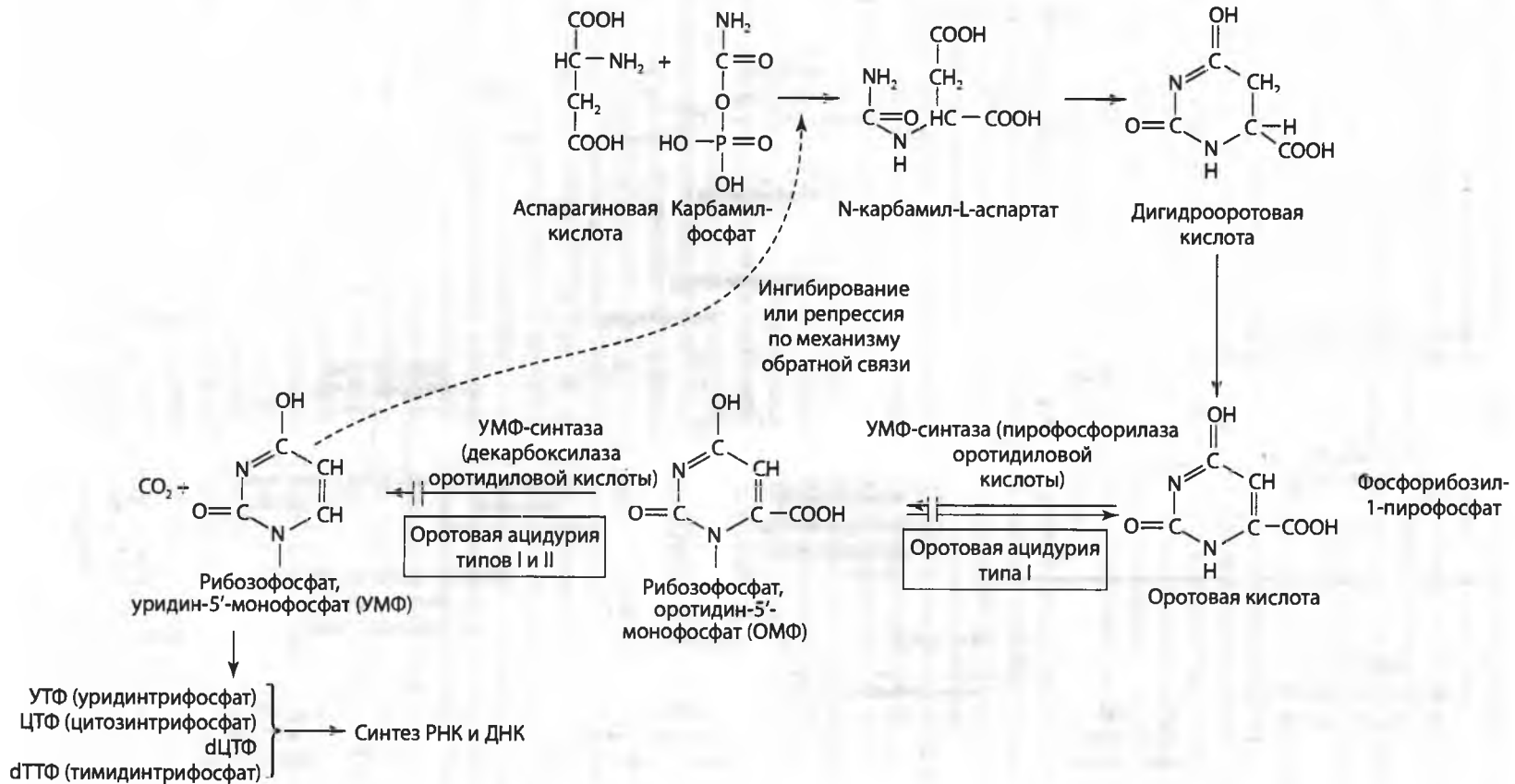


Рис. 137.3. Пути биосинтеза пиримидинов

тканей и обновление клеток, что и приводит к повышению образования или снижению экскреции мочевой кислоты. Подагра может развиваться при любых состояниях, сопровождающихся снижением экскреции мочевой кислоты: при лечении злокачественных новообразований или обезвоживании, при лактацидозе, кетоацидозе, голодании, применении диуретиков и почечной недостаточности. К повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови приводит также чрезмерное потребление пуринов, алкоголя или углеводов.

Подагра может быть связана с наследственными дефектами трех разных ферментов. Она развивается при тяжелой (синдром Леша–Найхана) или частичной недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, повышенной активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, а также при гликогенозе типа I (недостаточности глюкозо-6-фосфатазы) (см. п. 135.1). В первых двух случаях причиной гиперурикемии служит повышенное образование пуриновых нуклеотидов и мочевой кислоты, тогда как при гликогенозе типа I одновременно усилено образование и замедлено выведение этой кислоты. При гликогенозе типов III, V и VII гиперурикемия возникает только при физической нагрузке, что связано с ускоренной утилизацией АТФ и невозможностью ее эффективного восстановления в процессе физической работы (см. п. 135.1).

Семейная ювенильная подагра, или семейная ювенильная мочекислая нефропатия, обусловлена резким нарушением экскреции мочевой кислоты почками. Наиболее часто это заболевание возникает между периодом полового развития и 30 годами, но может проявляться и в грудном возрасте. Оно характеризуется гиперурикемией, подагрой, семейной патологией почек и низкой экскрецией уратов вследствие замедления СКФ. Семейная ювенильная мочекислая нефропатия наследуется как аутосомно-доминантный признак, тогда как три формы наследственного нарушения пуринового обмена наследуются сцепленно с X-хромосомой, а гликогеноз — рецессивно. В одной из семей обнаружена ассоциация этого заболевания с мутацией участка p12 хромосомы 16. Семейной мочекислкой нефропатией страдают как мужчины, так и женщины. Нарушение функции почек прогрессирует столь быстро, что без раннего диагноза и лечения может стать причиной преждевременной смерти. При выявлении гиперурикемии крайне важно начать лечение еще до развития нефропатии.

При применении комбинированного лечения: ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол (для снижения образования мочевой кислоты), пробенецид (для ускорения ее выведения при нормальной функции почек), щелочные растворы (для увеличения ее растворимости) и большое количество жидкости (для снижения ее концентрации).

Нарушения реутилизации пуринов

Синдром Леша–Найхана

Синдром Леша–Найхана — это редкое нарушение пуринового обмена, наследуемое сцепленно с X-хромосомой и обусловленное недостаточностью гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы. В норме этот фермент присутствует во всех клетках, но в наибольшем количестве он содержится в головном мозге, особенно в базальных ганглиях. Проявления синдрома включают гиперурикемию, задержку умственного развития, церебральный паралич с ранним хореоатетозом и более поздней спастичностью мышц и дистонией, дизартрию. В период прорезывания зубов больные дети начинают постоянно кусать себя.

Различают несколько клинических вариантов недостаточности этого фермента. Нарушение двигательных функций, склонность к самоповреждению и, вероятно, степень умственной отсталости коррелируют с остаточной активностью фермента. У большинства больных с классическим синдромом Леша–Найхана активность фермента ниже определяемого уровня. При частичной недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдром Келли–Зигмиллера), когда фермент сохраняет 1,5–2% своей нормальной активности, преобладают неврологические симптомы. При сохранении более 8% активности фермента функции коры головного мозга почти не страдают, но развивается тяжелая форма подагры. Нарушения когнитивных способностей при синдроме Леша–Найхана и вариантах недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы качественно сходны. Однако количественные показатели почти всех нейропсихологических тестов при частичной недостаточности фермента занимают промежуточное положение между нормой и синдромом Леша–Найхана.

Генетика. Ген гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (*HPRT*) расположен на длинном плече X-хромосомы (q26–q27). Известна его полная нуклеотидная последовательность (около 44 тыс. пар нуклеотидов, 9 экзонов). Синдром Леша–Найхана и его варианты наблюдаются практически только у мужчин. Крайне редкие случаи этих заболеваний у женщин объясняют случайной инактивацией X-хромосомы. В отсутствие гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы нормальный обмен гипоксантина невозможен, что приводит к избыточному образованию мочевой кислоты с клиническими проявлениями подагры, требующей специфической лекарственной терапии (аллопуринол). Из-за недостаточности фермента в СМЖ накапливается гипоксантин, но не мочевая кислота, которая в мозговой ткани не образуется и не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поведенческие сдвиги связаны не с гиперурикемией или накоплением гипоксантина, а с какими-то другими факторами, поскольку при частичной недостаточности фермента или при врожденной изолированной гиперурикемии такие сдвиги отсутствуют.

Частота классического синдрома Леша–Найхана в США колеблется в пределах 1:100 000–1:300 000; распространенность вариантов форм заболевания неизвестна. Больные с классическим синдромом из-за поражения почек и дыхательной системы редко доживают до 30 лет. При частичной недостаточности фермента почки страдают в гораздо меньшей степени, продолжительность жизни может быть нормальной.

Патофизиология. МРТ выявляет уменьшение объема ядер базальных ганглиев. При аутопсии 3 больных с крайне низкой активностью фермента обнаружено уменьшение числа дофаминовых терминалей в черной субстанции и мезолимбической области головного мозга на 65–90%, хотя в самих клетках черной субстанции уровень дофамина оставался нормальным. В наибольшей степени были повреждены хвостатое ядро, скорлупа и прилегающее ядро. Функциональные нарушения связаны, вероятно, не с уменьшением числа клеток, а с меньшим разветвлением дендритов. Нарушения обмена медиаторов проявляются снижением концентрации дофамина и его метаболитов в СМЖ и подтверждаются данными ПЭТ. В хвостатом ядре и скорлупе выявлено ослабление обратного захвата дофамина.

Механизм развития неврологических и поведенческих сдвигов при недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы остается неясным. Однако в этих случаях нарушен обмен не только гипоксантина, но и гуанина, а ГТФ и аденозин играют важнейшую роль в нервной ткани. Между пуриновыми нуклеотидами и дофаминовой системой существует функциональная связь, в которой участвует предшественник ГТФ гуанин. Взаимодействие дофамина с его рецепторами приводит либо к активации (D_1 -рецепторы), либо к угнетению (D_2 -рецепторы) аденилатциклазы. Эффекты активации рецепторов обоих типов опосредуются ГТФ-связывающими G-белками, ответ клеток зависит от соотношения ГДФ/ГТФ. О связи дофаминовой и аденозиновой систем свидетельствует также возможность предотвращения нейротоксических эффектов аденозином. Агонисты аденозина имитируют биохимические и поведенческие эффекты антагонистов дофамина, а антагонисты рецепторов аденозина действуют как функциональные агонисты дофамина. У мутантных мышей с недостаточностью гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы выявлено снижение уровня дофамина в головном мозге.

Клинические проявления. При синдроме Леша–Найхана задержка развития и неврологические симптомы отмечаются не сразу после рождения, а лишь через 3–4 мес., когда проявляется мышечная гипотония, возникают приступы рвоты и нарушается выделение мокроты. К 8–12 мес. появляются экстрапирамидные симптомы — хорей и дистония. Примерно к 1 году развиваются пирамидные нарушения — гиперрефлексия, постоянный клонус стоп, положительный рефлекс Бабинского; ноги при ходьбе перекрещиваются, словно ножницы. В это же время, а иногда и позже возникает спастичность мышц.

Обычно отмечают некоторую умственную отсталость, хотя результаты отдельных психологических тестов остаются на нижней границе нормы. Из-за двигательных нарушений и дизартрии показатели умственного развития больных могут оказаться заниженными.

Склонность к самоповреждению проявляется уже в годовалом возрасте, но иногда только у подростков. При этом все ощущения, включая болевые, сохраняются. Обычно больные начинают кусать себя, но потом возникают и другие формы самоповреждения. Чаще всего больные кусают свои пальцы,

губы и слизистую оболочку щек, вследствие чего образуются глубокие раны. Иногда приходится удалять молочные зубы. Нередко укусы наносятся преимущественно с одной стороны тела. Характер поведения отличается от такового при других формах умственной отсталости, для которых более характерно нанесение себе ударов, особенно по голове. Чтобы предотвратить самоповреждение больных обычно туго пеленают или связывают. При ослаблении рук больные выглядят очень испуганными и сразу же суют пальцы в рот. Часто приходится связывать локти. Пеленание успокаивает ребенка. Дизартрия препятствует общению с окружающими, но более развитые дети обычно способны выражать свои желания и заниматься с логопедом.

Самоповреждение — форма навязчивого поведения, которое дети безуспешно пытаются контролировать. Когда они становятся старше, то сами обращаются за помощью к окружающим и дают им знать, когда можно развязать пеленки. В некоторых случаях больные наносят себе вред умышленно. Навязчивое агрессивное поведение может проявляться и по отношению к другим, которых больные пытаются схватить, ущипнуть, ударить или оскорбить словами. Потом могут последовать извинения и объяснения неумышленности своего поведения. Иногда больные бьются руками, ногами или головой о твердые предметы, суют пальцы в глаза, или у них возникает психогенная рвота.

Диагностика. На синдром Леша–Найхана указывает дистония и самоповреждение губ и пальцев. При частичной недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы отмечается либо только гиперурикемия, либо гиперурикемии в сочетании с дистоническими движениями, но без попыток самоповреждения. Недостаточность фермента очень вероятна в тех случаях, когда уровень мочевой кислоты в сыворотке крови превышает 4–5 мг%, а отношение мочевая кислота/креатинин в моче более 3:4, особенно когда это сочетается с неврологическими симптомами. Окончательный диагноз требует определения активности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы в лизате эритроцитов. При классическом синдроме Леша–Найхана активность фермента почти нулевая, а при вариантных формах колеблется от 1,5 до 60% нормы. Результаты определения активности фермента в фибробластах кожи хорошо коррелируют с тяжестью болезни. Для выявления носителей используют методы секвенирования гена.

Дифференциальная диагностика включает другие причины мышечной гипотонии и дистонии в грудном возрасте. Синдром Леша–Найхана нередко путают с детским церебральным параличом. При подозрении на церебральный паралич у детей с нормальным пре-, пери- и постнатальным развитием необходимо исключить синдром Леша–Найхана. При частичном дефекте гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы возрастает риск острой почечной недостаточности. Поэтому диагностика этой формы заболевания крайне важна.

Выяснение молекулярных причин болезни позволило разработать эффективные методы медикаментозного лечения гиперурикемии, подагрических тофусов, мочекаменной болезни и невропатии. Одно только снижение уровня мочевой кислоты при синдроме Леша–Найхана, даже если эти меры применяются с самого рождения, не устраняет неврологических и поведенческих нарушений. К наиболее серьезным осложнениям данного синдрома относятся почечная недостаточность и травмы, наносимые больным самому себе.

Лечение. Медикаментозное лечение направлено в первую очередь на предотвращение почечной недостаточности (снижение уровня мочевой кислоты с помощью аллопуринола) и самоповреждений (контроль поведения и психологическая поддержка, а также пеленание и/или удаление зубов). Фармакологические способы уменьшения тревожности и спастичности мышц дают неоднозначные результаты. Лекарственные средства применяют профилактически для успокоения больного, стабилизации его настроения и устранения попыток самоповреждения. Стандартов такой терапии не существует, но при беспокойстве можно использовать диазепам, при агрессивном поведении — ризперидон, а для стабилизации настроения — карбамазепин или габапентин.

Исходя из предположения, что нарушения ЦНС связаны с присутствием в крови токсических веществ, нескольким больным проводили трансплантацию костного мозга. В ряде случаев дети погибали от осложнений этой операции. У одного взрослого больного, у которого трансплантация прошла успешно, неврологические симптомы и патологическое поведение сохранились. Количество рецепторов дофамина, измеренное с помощью ПЭТ, также не изменилось. Двум больным проводили обменное переливание крови каждые 2 мес. в течение 3–4 лет. В этот период активность гипоксантингу-

анинфосфорибозилтрансферазы в эритроцитах составляла 10–70% от нормы, но неврологические симптомы и поведенческие сдвиги не устранялись. Сообщалось о рождении здорового мальчика при использовании предымплантационной генетической диагностики синдрома Леша–Найхана и экстракорпорального оплодотворения.

Лечение должно быть направлено на устранение мотивации к самоповреждению и биологической основы этого явления. Одна только поведенческая психотерапия, основанная на инструментальном принципе, не может служить адекватным методом лечения, хотя и помогает в отдельных случаях. После любого стресса саморазрушительное поведение больного может возобновиться. Следует стремиться к устранению страха больного перед свободой движений. Чаще всего для модификации поведения используют систему неодобрений и поощрений. Устранение стрессов помогает больному войти в более тесный психологический контакт с окружающими. Электрошоковая терапия или аналогичные методы при синдроме Леша–Найхана не дают эффекта. Напротив, применение таких методов может усугубить поведенческие сдвиги.

Для профилактики самоповреждений используют пеленание больных днем и ночью. Время ограничения свободы движений зависит от возраста, в котором появляются соответствующие симптомы. Старшие дети с синдромом Леша–Найхана могут сами выбирать время и способ ограничения свободы движений. Систематическая поведенческая терапия позволяет уменьшить это время. Часто больным удаляют зубы или надевают на них специальные прокладки. Наиболее эффективно устранение стрессов и усиление внимания к нуждам ребенка. Справляться с навязчивым желанием причинить себе вред помогают физический комфорт, удобное пеленание, успокаивающие разговоры и какие-либо интересные занятия. Почти 50% семей, в которых есть больной ребенок, считают эффективной систему поощрений правильного поведения. Целесообразность стабилизации настроения с помощью противосудорожных средств требует дальнейшей оценки.

Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы

Аденинфосфорибозилтрансфераза катализирует синтез АМФ из аденина и 5-фосфорбозил-1-пирофосфата. В отсутствие этого фермента аденин накапливается в виде практически нерастворимого

2,8-дигидроксиаденина. Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы может проявляться как у 5-месячных детей, так и у лиц старше 60 лет. Для нее характерны мочекаменная болезнь, кристаллурия, инфекции мочевых путей, гематурия, почечная колика, дизурия и острая почечная недостаточность. Почечные камни, состоящие из 2,8-дигидроксиаденина, не видны на рентгенограммах, имеют мягкую структуру и легко крошатся. При обычном исследовании их невозможно отличить от уратов и для подтверждения диагноза используют специальные методы (масс-спектроскопию в ультрафиолетовой или инфракрасной частях спектра, рентгеноструктурный анализ или капиллярный электрофорез). Подозрения должны вызывать коричневатые пятна на пленках или желто-коричневые кристаллы в моче.

При недостаточности аденинфосфорибозилтрансферазы аденин, поступающий с пищей или образующийся в ходе обмена полиаминов, окисляется ксантиндегидрогеназой в 2,8-дигидроксиаденин. Содержание аденина, 8-гидроксиаденина и 2,8-дигидроксиаденина в моче возрастает, тогда как уровень мочевой кислоты в плазме остается нормальным. Недостаточность фермента бывает полной (тип I) и частичной (тип II). Недостаточность типа II была обнаружена у больных в Японии. Диагноз основывают на результатах определения остаточной активности фермента в лизатах эритроцитов. Болезнь наследуется как аутосомно-рецессивный признак и клинически гетерогенна. Ген аденинфосфорибозилтрансферазы (*APRT*) расположен на хромосоме 16 (16q24.3) и насчитывает 2,8 тыс. пар нуклеотидов. Из-за сложности определения 2,8-дигидроксиаденина обычно в диагностических целях исследуют активность аденинфосфорибозилтрансферазы в лизатах эритроцитов.

Лечение сводится к потреблению большого количества жидкости, ограничению пуринов в диете и использованию аллопуринола, который блокирует превращение аденина в его метаболиты, препятствует дальнейшему увеличению экскреции 2,8-дигидроксиаденина и образованию камней в почках. Ощелачивать мочу нельзя, так как растворимость 2,8-дигидроксиаденина в отличие от мочевой кислоты возрастает лишь при pH выше 9. Применяют ударноволновую литотрипсию. Прогноз зависит от состояния почек к моменту диагноза. Ранняя диагностика крайне важна, поскольку образование камней чревато почечной недостаточностью.

Нарушения синтеза пуриновых нуклеотидов

Повышенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы

Фосфорибозилпирофосфат служит субстратом синтеза практически всех нуклеотидов и важен для регуляции биосинтеза *de novo* пуриновых и пиримидиновых оснований. Повышенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак и проявляется двумя различающимися по тяжести фенотипами. Получены три кДНК (комплементарных) этого фермента. Две формы соответствующих мРНК синтезируются на X-хромосоме (на участках Xq22-q24 и Xp22.2-p22.3) и транслируются во многих тканях, тогда как третий ген картирован на хромосоме 7 и транслируется только в яичках. Более тяжелый фенотип у гемизотных мальчиков проявляется в раннем детстве и характеризуется избыточным образованием мочевой кислоты, нарушением развития и нейросенсорной глухотой. Отмечается мышечная гипотония, задержка приобретения двигательных навыков, атаксия и аутизм. Уровень мочевой кислоты в крови в 2–3 раза превышает норму; увеличена и ее экскреция с мочой. У гетерозиготных носителей женского пола также могут развиваться подагра и нарушение слуха. Вторая форма проявляется у лиц мужского пола в позднем детском или раннем зрелом возрасте подагрой и мочекислым уролитиазом, но неврологические симптомы отсутствуют.

Как показано на рис. 137.1 и 137.2, фосфорибозилпирофосфатсинтетаза катализирует образование фосфорибозилпирофосфата из рибозо-5-фосфата и АТФ. Фосфорибозилпирофосфат — первое промежуточное соединение на пути синтеза пуриновых нуклеотидов из эндогенных источников, приводящего к образованию инозинмонофосфата. Повышенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы обуславливает ускоренное образование фосфорибозилпирофосфата. Поскольку амидофосфорибозилтрансфераза (первый фермент синтеза нуклеотидов из эндогенных предшественников) в физиологических условиях ненасыщаема фосфорибозилфосфатом, повышенное количество последнего стимулирует синтез пуриновых нуклеотидов и, следовательно, увеличивается образование мочевой кислоты. Механизм неврологических

нарушений остается неясным. *Диагностика* требует определения активности фермента в эритроцитах или культуре фибробластов. Данную патологию следует отличать от частичной недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, при которой нарушен путь реутилизации нуклеотидов и также имеют место неврологические симптомы, или от гиперурикемии без нарушений ЦНС.

Для *лечения* применяют аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу — последний фермент на пути распада пуринов. Образование мочевой кислоты уменьшается, и вместо нее образуются более растворимые гипоксантин и ксантин. Начальная доза аллопуринола у детей составляет 10–20 мг/кг в сутки. Затем поддерживают нормальный уровень мочевой кислоты в плазме. Иногда в почках образуются ксантиновые камни. Во избежание этого используют диету с низким содержанием пуринов (исключают субпродукты — печень и почки, сухие бобы и консервированную рыбу), обильное питье и ощелачивание мочи до pH 6,0–6,5. Эти меры устраняют гиперурикемию, предотвращают мочекислую нефропатию, но не влияют на неврологические проявления болезни.

Недостаточность аденилосукцинатлиазы

Аденилосукцинатлиаза катализирует две реакции пуринового обмена: 1) превращение сукциниламиноимидазолкарбоксамидриботида в аминоксантиноимидазолкарбоксамидриботид в процессе синтеза пуриновых нуклеотидов и 2) превращение АМФ-сукцината в АМФ (второй этап превращения инозинмонофосфата в АМФ) в пуриновом цикле. При недостаточности фермента в моче, СМЖ и (в меньшей степени) плазме накапливается сукциниламиноимидазолкарбоксамидрибозид и сукциниладенозин — дефосфорилированные производные соответственно сукциниламиноимидазолкарбоксамидриботида и АМФ-сукцината. Недостаточность аденилосукцинатлиазы наследуется аутосомно-рецессивно. Ген фермента расположен на хромосоме 22 (q13.1–q13.2). Известно около 20 его мутаций. *Клинические проявления* включают психомоторную заторможенность, обычно сопровождающуюся судорогами и/или аутизмом (плохой зрительный контакт с окружающими и навязчивые действия). В других случаях психической заторможенности сопутствует задержка роста и мышечная гипотония. У одной больной девочки была выявлена легкая умственная отсталость.

Резкая психическая заторможенность характерна для болезни типа I; случаи легкой психической заторможенности формируют II тип этой патологии. Наблюдались и больные с промежуточными клиническими симптомами — умеренной задержкой психического развития, судорогами, стереотипными движениями и возбужденным состоянием. При КТ и МРТ головного мозга обнаруживают гипотрофию или гипоплазию мозжечка, особенно в области червя. Симптомы могут быть связаны с нейротоксическими эффектами накапливающихся сукцинилпуринов. Тяжесть клинических проявлений зависит от отношения сукциниладенозин/сукциниламиномидазолкарбоксамидрибозид, что указывает на нейротоксичность сукциниламиномидазолкарбоксамидрибозидов и возможное нейропротективное действие сукциниладенозина. Заболевания *диагностируют* на основании присутствия в моче и СМЖ сукциниламиномидазолкарбоксамидрибозидов и сукциниладенозина. В норме оба эти соединения не определяются. Эффективных методов *лечения* не существует. Возможна пренатальная диагностика. Предлагается проводить обследование в отношении этого заболевания всех новорожденных и детей с необъяснимой психомоторной заторможенностью и/или судорогами.

Болезни вследствие нарушения распада пуринов

Недостаточность мышечной АМФ-дезаминазы

Этот изофермент экспрессируется только в скелетной мускулатуре. Деаминация АМФ при физической нагрузке приводит к повышенному образованию инозинмонофосфата и аммиака. Уровень этих соединений возрастает пропорционально выполняемой мышцами работе. Различают две формы недостаточности мышечной АМФ-дезаминазы: 1) наследственную (первичную), которая либо протекает бессимптомно, либо проявляется спазмами или миалгией при физической нагрузке, и 2) связанную с другими нервно-мышечными нарушениями или диффузными болезнями соединительной ткани. *Клинические проявления* включают мышечную слабость и утомляемость, спазмы и боль в мышцах при умеренной или тяжелой работе. Миалгия может сопровождаться повышением активности КФК в крови и нарушением ЭМГ-показателей. Атрофия мышц и гистологические изменения

в них отсутствуют. Симптомы могут появляться уже в 8-месячном возрасте; в 25% случаев болезнь распознается у детей в возрасте 2–12 лет. У членов семьи больного выявляется бессимптомная недостаточность фермента. Вторичная недостаточность мышечной АМФ-дезаминазы обнаруживается при болезнях Верднига–Гоффманна и Кугельберга–Веландера, полиневропатиях и боковом амиотрофическом склерозе (см. т. 5, п. 633.2), при которых нарушается пуриновый цикл (см. рис. 137.2). Симптомы недостаточности АМФ-дезаминазы связаны, по-видимому, с нехваткой энергии для мышечного сокращения. Неясно, почему во многих случаях симптомы отсутствуют. Мутация гена печеночной АМФ-дезаминазы может быть причиной избыточного образования мочевой кислоты и первичной подагры.

Первичная недостаточность мышечной АМФ-дезаминазы наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген, кодирующий этот фермент (*AMP-D1*), расположен на коротком плече хромосомы 1. Среди белого населения его мутации встречаются очень часто. Выявлению заболевания способствует проба с физической нагрузкой. В норме после нагрузки возрастает уровень аммиака в плазме венозной крови; при недостаточности АМФ-дезаминазы этого не происходит. Окончательный диагноз требует гистохимического или биохимического исследования биоптата мышц. При наследственной недостаточности фермента его активность не достигает и 2% нормы, он практически не определяется с помощью специфических антител. Во избежание рабдомиолиза и миоглобинурии больным советуют ограничить физические нагрузки. Предполагается, что устранению симптомов способствует ускоренное восполнение запасов АТФ. Поэтому назначают рибозу (внутри по 2–60 г/сут в дробных дозах) или ксилит, который превращается в рибозу. В некоторых случаях такое лечение повышает выносливость и мышечную силу. В будущем при наследственной недостаточности фермента должна появиться возможность генной терапии. При вторичной же его недостаточности необходимо лечить основное заболевание.

Недостаточность аденозиндезаминазы

См. т. 3, п. 184.1.

Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы

См. т. 3, п. 184.2.

Недостаточность ксантиноксидоредуктазы

Ксантиноксидоредуктаза катализирует конечный этап катаболизма пуринов, окисляя гипоксантин в ксантин и ксантин в мочевую кислоту. Поскольку этот фермент существует в двух формах, ксантиндегидрогеназы и ксантиноксидазы, его недостаточность обозначают также как недостаточность ксантиндегидрогеназы/ксантиноксидазы. Ксантин — ближайший предшественник мочевой кислоты, и недостаточность фермента сопровождается ксантинурией. Различают изолированную недостаточность ксантиноксидоредуктазы (ксантинурия типа I) и комбинированную недостаточность ксантиноксидоредуктазы и альдегидоксидазы (ксантинурия типа II), а также комбинированную недостаточность трех ферментов — ксантиноксидоредуктазы, альдегидоксидазы и сульфитоксидазы (дефицит молибденового кофактора).

При изолированной форме распад пуринов практически завершается образованием гипоксантина и ксантина. Клинические симптомы в этих случаях либо полностью отсутствуют, либо выражены слабо. Опасным осложнением в любом возрасте может быть почечная недостаточность из-за образования ксантиновых камней, которые обычно не обнаруживаются при рентгеновском исследовании. Отложения кристаллов ксантина могут вызывать боль в мышцах при физической нагрузке. В редких случаях к образованию ксантиновых камней приводит лечение аллопуринолом. Аналогичные проявления имеет и ксантинурия типа II. При дефиците молибденового кофактора (отсутствии его синтеза) нарушается активность всех трех указанных выше ферментов. В таких случаях, как и при изолированной недостаточности сульфитоксидазы, грудные дети плохо сосут, у них развиваются судороги, отмечается повышение или снижение тонуса мышц, подвывих хрусталика и резкая психическая заторможенность. Смерть наступает в раннем детстве.

Ксантинурия типов I и II наследуется аутосомно-рецессивно. Ген ксантиноксидоредуктазы у человека расположен на хромосоме 2 (p22). Диагноз в обоих случаях устанавливают путем определения уровня мочевой кислоты в плазме, который не достигает и 1 мг%. Содержание ксантина в плазме и моче повышено. В моче вместо мочевой кислоты

присутствует ксантин и гипоксантин. При дефиците молибденового кофактора отмечается еще и избыточная экскреция сульфита и других серосодержащих метаболитов. Диагностические исследования активности ферментов требуют биопсии тощей кишки или печени, так как у человека ксантиноксидоредуктаза в измеримых количествах содержится только в этих тканях. Активность сульфитоксидазы можно определять в печени и фибробластах. Хотя изолированная недостаточность ксантиноксидоредуктазы обычно протекает доброкачественно, все же при этой патологии рекомендуется диета с низким содержанием пуринов и обильное питье. При сохранении остаточной активности фермента назначают аллопуринол. Он полностью блокирует превращение гипоксантина в менее растворимый ксантин. При дефиците молибденового кофактора прогноз очень плохой и попытки медикаментозного лечения пока безуспешны. Это заболевание может быть кандидатом на генную терапию в будущем.

Нарушения пиримидинового обмена

Пиримидины являются строительными блоками для ДНК и РНК, но они также входят в состав коферментов и активно участвуют в обмене углеводов и фосфолипидов. Распад пиримидинов урацила и тимина осуществляется в четыре этапа (см. рис. 137.3). Известно семь нарушений пиримидинового обмена. Одно из них, оротовая ацидурия, обусловлено нарушением биосинтеза пиримидинов, тогда как остальные отражают ускорение (при одном синдроме) или замедление распада этих соединений. Первые три стадии распада тимина и урацила катализируются одними и теми же ферментами (дигидропиримидиндегидрогеназой, дигидропиримидиназой и β -уреидопропионазой). В результате из урацила образуется β -аланин. Пиримидинам может принадлежать важная роль в деятельности нервной системы. Полагают, что в основе ряда клинических состояний лежит сниженное образование медиатора β -аланина. Эти редко встречающиеся расстройства трудно диагностировать, поскольку их симптомы недостаточно специфичны. Однако их нужно иметь в виду в случаях анемии и неврологических нарушений. Нельзя забывать и о том, что некоторые аналоги пиримидинов противопоказаны при онкологических заболеваниях.

Наследственная оротовая ацидурия (недостаточность уридинмонофосфатсинтазы)

Наследственная оротовая ацидурия обусловлена недостаточностью двух ферментов, катализирующих последние стадии биосинтеза пиримидинов (оротатфосфорибозилтрансферазы и оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилазы). Активность этих двух ферментов связана с разными доменами одного и того же белка, который кодируется одним геном. Этот бифункциональный белок, уридин-5'-монофосфатсинтаза, катализирует двухэтапное превращение оротовой кислоты в уридинмонофосфат. При его дефиците накапливается избыточное количество оротовой кислоты. У больных с наследственной оротовой ацидурией наблюдается макроцитарная гипохромная мегалобластная анемия, не устраняемая обычными средствами (железом, фолиевой кислотой и витамином В₁₂). В отсутствие лечения дети плохо растут, у них развиваются сердечная недостаточность, косоглазие и кристаллурия. Функция почек обычно нормальна. У гетерозигот может иметь место легкая бессимптомная оротовая ацидурия.

Это заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Ген уридинмонофосфатсинтазы расположен на длинном плече хромосомы 3 (3q13). *Клинические проявления* отражают недостаток пиримидиновых нуклеотидов. Метаболиты некоторых лекарственных средств (5-азауридина, аллопуринола), специфически ингибируя оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилазу, вызывают вторичную оротовую ацидурию и оротидинурию. Оротовая ацидурия может быть и следствием снижения уровня 5-фосфорибозил-1-пирофосфата при генетических дефектах четырех из шести ферментов цикла мочевины (что резко ускоряет синтез пиримидинов из эндогенных источников). Кроме того, оротовая ацидурия наблюдается при парентеральном питании, дефиците незаменимых аминокислот и синдроме Рейе. Недостаточность фермента выявляется в печени, лимфобластах, эритроцитах, лейкоцитах и культуре кожных фибробластов. Имеются тесты, позволяющие выявлять носительство и осуществлять пренатальную диагностику.

Введение уридина в большинстве случаев улучшает состояние больных и уменьшает экскрецию оротовой кислоты. *Лечение* должно быть пожизненным. Урацил в данном случае неэффективен,

поскольку пиримидины (в отличие от пуринов) утилизируются на уровне нуклеозидов. Отдаленный *прогноз* в отсутствие осложнений хороший. Однако врожденные пороки развития и другие сопутствующие нарушения ухудшают его.

Недостаточность дигидропиримидиндегидрогеназы

Дигидропиримидиндегидрогеназа катализирует начальный и скорость-лимитирующий этап распада пиримидиновых оснований урацила и тимина. Этот фермент присутствует в большинстве тканей, но наибольшая его активность регистрируется в лимфоцитах. При его недостаточности возникают различные симптомы, связанные с накоплением тимина и урацила в моче, плазме и СМЖ; активность фермента в фибробластах при этом отсутствует. Дигидропиримидиндегидрогеназа на 80% определяет распад противоопухолевого препарата 5-фторурацила, и при ее частичной недостаточности токсические эффекты этого препарата резко усиливаются. Описано несколько *клинических форм* недостаточности дигидропиримидиндегидрогеназы. В 50% случаев недостаточность фермента проявляется у детей судорогами и задержкой психомоторного развития. Реже наблюдаются задержка роста, микроцефалия и аутизм. Иногда у детей имеются врожденные пороки, но неврологические симптомы и дизартрия выражены слабо. В большинстве случаев задержка психомоторного развития возникает не сразу, а спустя некоторое время после рождения. В основе клинических симптомов могут лежать нарушения обмена урацила, тимина и β-аланина. Лечение рака 5-фторурацилом у таких больных сопровождается нейротоксическими симптомами (головная боль, сонливость, зрительные галлюцинации и ослабление памяти).

Недостаточность дигидропиримидиндегидрогеназы наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ген этого фермента расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p22). Известно не менее семи его мутаций. Частота гетерозиготного носительства достигает 3%. Возможна пренатальная *диагностика*. Диагностику проводят методами высокоэффективной жидкостной хроматографии или газовой хроматографии-масс-спектроскопии. Подтвердить диагноз можно и путем определения активности фермента в культуре фибробластов и лейкобластов. Уровень мочевины в плазме нормален. Поскольку β-аланин является

структурным аналогом ГАМК и глицина, он может тормозить передачу нервных импульсов в ЦНС. Стандартных методов лечения этого заболевания не существует; судороги снимаются обычными противосудорожными средствами. При недостаточности дигидропиримидиндегидрогеназы нельзя назначать 5-фторурацил, и если его введение (у больных раком) вызывает неврологические нарушения, следует предположить недостаточность этого фермента.

Недостаточность дигидропиримидиназы (дигидропиримидинурия)

Дигидропиримидиназа — второй фермент трехэтапного пути распада пиримидиновых оснований. При ее недостаточности возрастает экскреция дигидропиримидинов с мочой. В двух из трех описанных случаях у детей отмечались такие *клинические проявления*, как врожденные пороки, судороги и задержка психического развития. При массовом обследовании в Японии выявлено трое детей и двое взрослых, у которых, несмотря на накопление продуктов распада пиримидинов в жидких средах организма, клинические симптомы отсутствовали.

Недостаточность дигидропиримидиназы наследуется аутосомно-рецессивно. Ген этого фермента расположен на хромосоме 8 (8q22). Остаточная активность фермента и, соответственно, наличие или отсутствие клинических симптомов могут зависеть от разных мутаций. Популяционная частота недостаточности дигидропиримидиназы в Японии составляет 0,1%. Повышенное количество промежуточных продуктов распада пиримидинов в моче можно обнаружить с помощью газовой хроматографии-масс-спектрографии. *Дифференциальный диагноз* с недостаточностью дигидропиримидиндегидрогеназы проводят с помощью нагрузочных проб с урацилом, дигидроурацилом, тиминном и дигидротиминном. Результаты *лечения* β -аланином при наличии клинических симптомов неоднозначны. Предполагается, что данная патология увеличивает токсические эффекты фторурацила.

***N*-карбамил- β -аминоацидурия (недостаточность β -уреидопропионазы)**

Пиримидиновые основания урацил и тимин превращаются соответственно в β -аланин и β -аминоизомасляную кислоту в результате последовательного действия трех ферментов. Третьим из этих ферментов является β -уреидопропионаза, и ее

недостаточность должна приводить к *N*-карбамил- β -аминоацидурии. В одном случае в моче действительно обнаруживались повышенные количества *N*-карбамил- β -аланина и *N*-карбамил- β -аминомасляной кислоты. В биоптате печени активность β -уреидопропионазы отсутствовала. *Клинические симптомы* в этом случае включали мышечную гипотонию, дистонические движения и выраженную задержку развития. Исследования головного мозга выявили поражение как серого, так и белого вещества. Ген β -уреидопропионазы у человека расположен на хромосоме 22 (22q11.2). При недостаточности фермента в жидких средах организма накапливается 3-уреидопропионовая кислота, которая, угнетая энергетический обмен в митохондриях, действует как эндогенный нейротоксин (по типу нейротоксического действия возбуждающих медиаторов).

Недостаточность пиримидин-5'-нуклеотидазы (уридинмонфосфатгидролазы)

Созревание эритроцитов сопровождается деградацией РНК и высвобождением мононуклеотидов. Пиримидин-5'-нуклеотидаза, первый фермент цикла реутилизации пиримидинов, катализирует гидролиз пиримидин-5'-нуклеотидов в соответствующие нуклеозиды. Недостаточность фермента приводит к накоплению в эритроцитах больших количеств пиримидиновых нуклеотидов. У гомозиготных больных развивается несфероцитарная гемолитическая анемия с базофильными включениями в эритроцитах, спленомегалией, повышением активности непрямого билирубина и гемоглобинурией. Недостаточность пиримидин-5'-нуклеотидазы играет роль в патогенезе анемии при отравлении свинцом. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Ген фермента расположен на хромосоме 7. *Диагноз* требует доказательств полного отсутствия основного изофермента — уридинмонофосфатгидролазы-1. Подозрение должна вызывать несфероцитарная анемия с неравномерным базофильным окрашиванием эритроцитов. Анемия обычно выражена в умеренной степени и, как правило, не требует переливаний эритроцитарной массы. Специфического *лечения* не существует. Спленэктомия неэффективна.

Повышенная активность пиримидин-5'-нуклеотидазы. Повышенная активность этого фермента может приводить к нарушению развития

нервной системы. У четырех отдельных больных с 6–10-кратным повышением активности пиридин-5'-нуклеотидазы в фибробластах отмечалось нормальное включение пуриновых оснований в нуклеотиды, но включение уридина было снижено. В первые несколько лет жизни у больных наблюдались задержка развития, судороги, атаксия, частые инфекции, нарушение речи, гиперактивность, «короткая» память, непослушание. Выявлялись и нарушения на ЭЭГ. О нарушении обмена веществ свидетельствовало только снижение экскреции мочевой кислоты с мочой. Ускоренный распад и замедленная реутилизация пиримидинов приводят к дефициту пиримидиновых нуклеотидов. Назначение уридина внутрь улучшало речь и поведение больных, ослабляло судорожную активность и снижало частоту инфекционных заболеваний.

Недостаточность тимидинфосфорилазы

Тимидинфосфорилаза катализирует превращение тимидина в тимин. Этот фермент стимулирует новообразование сосудов, и поэтому его называют также тромбоцитарным фактором роста эндотелия; еще одно его название, глиостатин, указывает на его способность тормозить пролиферацию глиальных клеток. Он принимает участие в метаболизме нуклеозидов в митохондриях. При его недостаточности развивается *митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия* — аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением структуры мтДНК. Ген тимидинфосфорилазы (*MNGIE*) расположен на хромосоме 22 (22q13.32-qter). *Клинические проявления*: птоз, прогрессирующая наружная офтальмопатия, нарушения перистальтики ЖКТ, кахексия, периферическая невропатия и лейкоэнцефалопатия. В биоптатах мышц обнаруживают аномалии митохондрий. *Диагноз* устанавливают на основании результатов определения активности фермента в лейкоцитах периферической крови. Уровень тимидина в плазме более чем в 20 раз превышает норму. Через специфическую митохондриальную систему реутилизации тимидина это может нарушать соотношение нуклеотидов в митохондриях и изменять структуру митохондриальной ДНК. Применяется поддерживающая терапия.

Литература

Anderson L., Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyhan disease. J Aut Dev Disord 1994; 24: 67–81.

- Augoustides-Savvopoulou P., Papachristou F., Fairbanks L. D. et al. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: A cautionary tale. Pediatrics 2002; 109: E17.
- Duran M., Dorland L., Meuleman E. E. E. et al. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: Laboratory methods for diagnosis. J Inher Metab Dis 1997; 20: 227–36.
- Jinnah H. A., De Gregorio L., Harris J. C. et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. Mutat Res 2000; 463: 309–26.
- Marinaki A. M., Escuredo E., Duley J. A. et al. Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. Blood 2001; 97: 3327–32.
- McBride M. B., Rigden S., Haycock G. B. et al. Presymptomatic detection of familia juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. Pediatr Nephrol 1998; 12: 357–64.
- Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. MNGIE: From nuclear DNA to mitochondria DNA. Neuromuscul Disord 2001; 11: 7–10.
- Nyhan W. L. The recognition of Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of metabolism. J Inher Metab Dis 1997; 20: 171–8.
- Page T., Yu A., Fontanes J. et al. Developmental disorder associated with increased cellular nucleotidase activity. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 11601–6.
- Race V., Marie S., Vincent M. F. et al. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in adenylosuccinate lyase deficiency. Hum Mol Genet 2000; 9: 2159–65.
- Ray P. F., Harper J. C., Ao A. Successful preimplantation genetic diagnosis for sex linked Lesch-Nyhan syndrome using specific diagnosis. Prenat Diagn 1999; 19: 1237–41.
- Schretlen D. J., Harris J. C., Park K. et al. Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. J Int Neuropsychol Soc 2001; 7: 805–12.
- Van Gemip A. H., Abeling N. G. G. M., Vreken P. et al. Inborn errors of pyrimidin degradation: Clinical, biochemical and molecular aspects. Inher Metab Dis 1997; 20: 203–13.
- Van Kuilenburg A. B., Van Lenthe H., Assmann B. et al. Detection of beta-ureidopropionase deficiency with HPLC-electrospray tandem mass spectrometry and confirmation of the defect at the enzyme level. J Inher Metab Dis 2001; 24: 725–32.
- Van Kuilenburg A. B., Vreken P., Abeling N. G. et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Hum Gene 1999; 104: 1–9.
- Wilcox W. D. Abnormal serum uric acid levels in children. J Pediatr 1996; 128: 731–41.
- Wong D. F., Harris J. C., Naidu S. et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5539.

Глава 138

Прогерия

У. Тед Браун (W. Ted Brown)

Наиболее яркие проявления прогерии напоминают ускоренное старение. Это заболевание, называемое также синдромом Гетчинсона–Гилфорда, встречается с частотой примерно 1:8 000 000. В связи с резкой задержкой развития больные не достигают половой зрелости и бесплодны. Передача по наследству не наблюдалась. Описано два случая прогерии у однойцовых близнецов, но повторение классической картины заболевания среди родных братьев или сестер больного не зарегистрировано. Имеет значение пожилой возраст родителей, но нет указаний на роль близкородственных браков, доминантное или аутосомно-рецессивное наследование. Каждый случай прогерии у ребенка может быть следствием новой спорадической доминантной мутации. Характер таких мутаций неизвестен.

Клинические проявления. В раннем детстве признаки прогерии обычно отсутствуют, но на врожденный характер синдрома могут указывать цианоз лица, тонкий клювовидный нос и кожные изменения, напоминающие склеродермию. На первом году жизни отмечается резкая задержка роста. К 2-летнему возрасту обычно обращают внимание на характерное выражение лица, алопецию, отсутствие подкожного жирового слоя, своеобразную позу, тугоподвижность суставов и костные изменения (рис. 138.1). Двигательные и психические функции сохраняются. К наиболее постоянным проявлениям болезни относятся низкорослость, несоответствующая даже такому росту низкая масса тела, уменьшение подкожного жирового слоя, непропорционально большой по отношению к лицу череп, микрогнатия, выраженная подкожная венозная сеть на голове, тотальная алопеция, экзофтальм, задержка прорезывания и неправильное расположение зубов, грушевидная грудная клетка, укороченные ключицы, широко расставленные ноги, замедленная шаркающая походка, *coxa valga*, тонкие конечности, выраженная тугоподвижность суставов и незавершенное половое развитие.

Часто отмечается также тонкая натянутая и сухая кожа с морщинами на руках и стопах, коричневыми пигментными пятнами на разных участках



Рис. 138.1. Девочка в возрасте 4,5 года. Рост соответствует 1,75 года, а костный возраст — 4 годам (Wilkins L. *Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 3rd ed. — Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1965)

тела. В нижней части живота, на бедрах и ягодицах кожные изменения напоминают склеродермию. Через кожу просвечивают вены. Передний родничок открыт. Кончик носа загнут наподобие клюва, носогубная область цианотична, уши оттопырены, голос высокий, ногти дистрофичны. При рентгенологическом исследовании обнаруживают прозрачность концевых фаланг пальцев и дистальных частей ключиц (acroosteolysis).

Дифференциальный диагноз включает неонатальный прогероидный синдром, синдром Коккейна, Халлерманна–Штрайфа и мандибулоакральную дисплазию. Неонатальный прогероидный синдром (синдром Вайдманна–Ротенштрауха) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся при рождении низкой массой тела, черепно-лицевыми аномалиями (псевдогидроцефалия, треугольное лицо, крупные роднички), старческим выражением лица, отсутствием подкожного жирового слоя, нарушением прорезывания зубов и задержкой развития. Такие больные обычно не доживают до 1 года.

Лабораторные исследования. При лабораторных исследованиях обнаруживают инсулинорези-

стенность, иногда — инсулинзависимый сахарный диабет, дезорганизацию коллагеновых волокон, повышение основного обмена. В некоторых случаях находили повышенный уровень холестерина и других липидов в крови. Функции щитовидной и околощитовидных желез, гипофиза и надпочечников остаются нормальными. Отмечено снижение уровня инсулиноподобного фактора роста типа 1 (ИФР-1). В моче может быть повышено содержание гиалуроновой кислоты. Наблюдались также нарушения репарации ДНК.

Прогноз. У детей с прогерией обычно развивается ранний атеросклероз. Смерть наступает в 5–20 лет от ИБС или нарушения мозгового кровообращения. Средняя продолжительность жизни больных 13 лет. Иногда отмечалось развитие катаракт и опухолей, но многие свойственные старению изменения (пресбиакузия, дальновзоркость, старческие дуги, остеоартрит, сенильные психозы или болезнь Альцгеймера) не наблюдались.

Лечение. Специфическое лечение отсутствует. Существует группа поддержки семей, в которых имеется больной прогерией. Ведется также регистрация прогерии, имеющая целью помощь в диагностике этого заболевания и более тщательное выяснение его частоты и молекулярной основы.

Литература

- Abdemur J. E., Brown W. T., Friedman S. et al. Response to nutritional and growth hormone treatment in progeria. *Metabolism* 1997; 46: 851–6.
- Brown W. T. Progeria: A human-disease model of accelerated aging. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1222S–4S.
- DeBusk F. L. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Pediatr* 1972; 80: 697–724.
- Pivnick E. K., Angle B., Kaufman R. A. et al. Neonatal progeroid (Wiedemann-Rautenstrauch) syndrome: Report of five new cases and review. *Am J Med Genet* 2000; 90: 131–40.

Глава 139

Порфирии

Шигеру Сасса (Shigeru Sassa)

Порфирии — это врожденные или приобретенные заболевания, обусловленные частичной или полной недостаточностью ферментов биосинтеза гема.

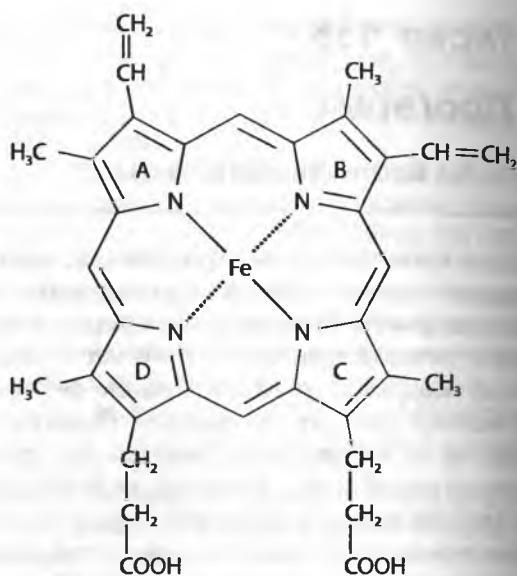


Рис. 139.1. Строение гема

В результате большое количество порфиринов и их предшественников накапливается в тканях и выводится с мочой и калом. Гем содержит двухвалентное железо и порфирин IX (рис. 139.1) и, входя в состав гемоглобина, миоглобина, митохондриальных и микросомных цитохромов, каталазы, пероксидазы, NO-синтазы и триптофандиоксигеназы, играет важнейшую роль в жизнедеятельности организма. Порфирии характеризуются светочувствительностью кожи из-за накопления в ней порфиринов и/или неврологическими нарушениями из-за накопления предшественников порфиринов.

Биосинтез гема

Первая и три последние стадии биосинтеза гема протекают в митохондриях, а промежуточные — в цитозоле (рис. 139.2). Синтез гема особенно активен в печени и эритроидном ростке костного мозга, поэтому наследственные дефекты его синтеза проявляются именно в этих тканях. Эритробласты и ретикулоциты еще сохраняют митохондрии, и в этих клетках синтезируется гемоглобин, тогда как зрелые эритроциты лишены способности синтезировать гем. Для всех ферментов, участвующих в синтезе гема, известны нуклеотидные последовательности кДНК и геномной ДНК, равно как и митохондриальная локализация соответствующих генов (табл. 139.1).

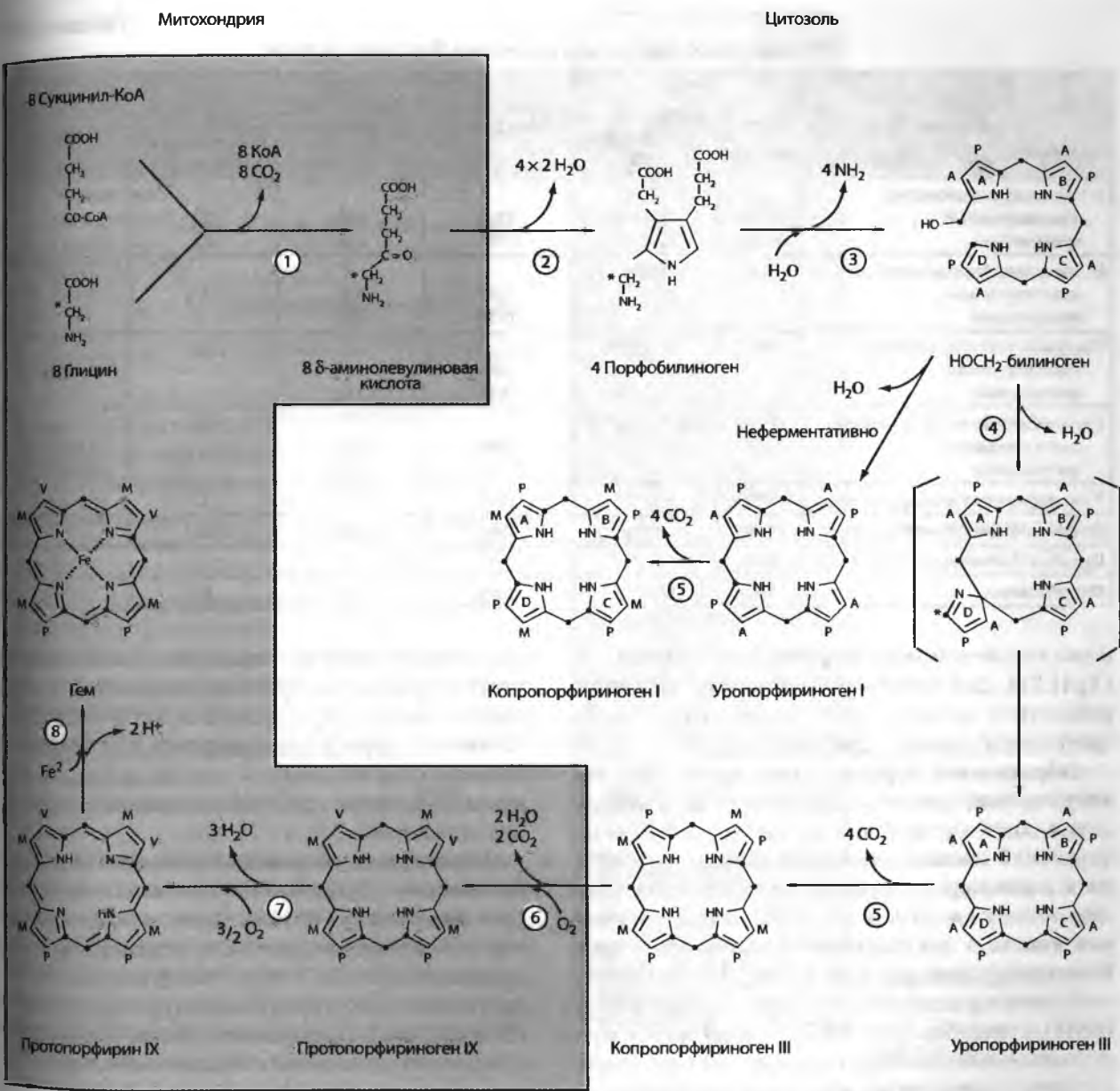


Рис. 139.2. Биосинтез гема (Hayashi N. The synthesis of heme and its regulation. Protein Nucl Acid Enzyme (Tokyo), 1987; 32: 797):

A — CH₂-COOH; P — -CH₂-CH₂-COOH; M — -CH₃; V — -CH=CH₂; * — атом углерода из α-углеродного атома глицина; * — локализация α-углеродного атома глицина в пиррольном кольце, в котором произошла перестановка; в квадратных скобках — предполагаемый промежуточный продукт

Образование δ-аминолевулиновой кислоты.
Первый фермент биосинтеза гема, *δ-аминолевулинатсинтаза*, катализирует конденсацию глицина и сукцинил-КоА (см. рис. 139.2, этап 1). Этот фермент локализован на внутренней мембране митохондрий, и его кофактором является пиридоксаль-

5'-фосфат. *δ-аминолевулинатсинтаза* обладает очень низкой активностью и лимитирует скорость синтеза гема. Существует два изофермента *δ-аминолевулинатсинтазы* — печеночная (неспецифическая) и эритроидная. Они кодируются разными ядерными генами, *ALAS1* и *ALAS2*, расположен-

Таблица 139.1

Ферменты и гены, участвующие в биосинтезе гема

Фермент	Ген	Хромосомная локализация	кДНК (число пар нуклеотидов)	Количество аминокислот в белке	Геном	
					Размер (тысяч пар нуклеотидов)	Количество экзонов
δ-аминолевулинатсинтаза: конститутивная эритроидная	ALAS1 ALAS2	3p21.1 Xp11.21	2199 1937	640 587	17	11
					22	11
δ-аминолевулинатдегидратаза: конститутивная эритроидная	ALAD	9q34	1149	330	15,9	13 1A+2-12
			1154	330	—	1B+2-12
Порфобилиногендезаминаза: конститутивная эритроидная	PBGD	11q23.3	1086	361	11	15 1+3-15
			1035	344	—	2-15
Уропорфириноген III-косинтаза: конститутивная эритроидная	UCS	10q25.2-q26.3	1296	265	34	10 1+2B-10
			1216	265	—	2A+2B-10
Уропорфириногендекарбоксилаза	UROD	1p34	1104	367	3	10
Копропорфириногеноксидаза	CPO	3q12	1062	354	14	7
Протопорфириногеноксидаза	PPO	1q23	1431	477	5,5	13
Феррохелатаза	FeC	18q21.3	1269	423	45	11

ными соответственно на хромосомах 3 (3p21) и X (Xp11.21). Для сцепленной с X-хромосомой сиде-робластной анемии характерна недостаточность эритроидной δ-аминолевулинатсинтазы.

Образование порфобилиногена из δ-аминолевулиновой кислоты. Две молекулы δ-аминолевулиновой кислоты под действием цитозольного фермента δ-аминолевулинатдегидратазы превращаются в монопиррол порфобилиноген с выделением двух молекул воды (см. рис. 139.2, этап 2). Порфирия возникает при практически полном отсутствии δ-аминолевулинатдегидратазы (рис. 139.3). Ген этого фермента у человека расположен на хромосоме 9 (9q34) и (подобно гену *PBGD*, кодирующему порфобилиногендезаминазу) содержит два промотора, инициирующих синтез первичных транскриптов, которые затем подвергаются альтернативному сплайсингу с образованием мРНК незритроидной (конститутивной) и эритроидной форм фермента. Существование двух разных генов обеспечивает тканеспецифическую регуляцию синтеза гема и продукцию гемоглобина.

Полная активность δ-аминолевулинатдегидратазы проявляется лишь при интактной сульфгидрильной группе и присутствии атома цинка в каждой субъединице. Свинец вытесняет цинк из фермента и тем самым ингибирует его. Некоторые неврологические симптомы свинцового отравления

напоминают симптомы порфирии. Самый сильный ингибитор δ-аминолевулинатдегидратазы — суццинилаллацетон (структурный аналог δ-аминолевулиновой кислоты), появляющийся в моче и крови больных с наследственной тирозинемией. Клинические симптомы при этом напоминают проявления порфирии.

Образование гидроксиметилбилана из порфобилиногена. Порфобилиногендезаминаза катализирует конденсацию четырех молекул порфобилиногена с образованием линейного тетрапиррола — гидроксиметилбилана. В отсутствие фермента, катализирующего следующую реакцию (уропорфириноген III-косинтазы), гидроксиметилбилан подвергается спонтанной циклизации с образованием первого тетрапиррола — уропорфириногена I. В присутствии же уропорфириноген III-косинтазы из гидроксиметилбилана образуется уропорфириноген III, содержащий инвертированное D-пирроловое кольцо (см. рис. 139.2, этап 3). Ген порфобилиногендезаминазы (*PBGD*) у человека расположен на хромосоме 11 (11q23→11qter); мРНК эритроидного фермента экспрессируется только в эритроидных клетках. Две разных мРНК образуются в результате альтернативного сплайсинга первичных транскриптов, синтез которых инициируется двумя разными промоторами. Вышерасположенный промотор активен во всех тканях, тогда как второй, распо-

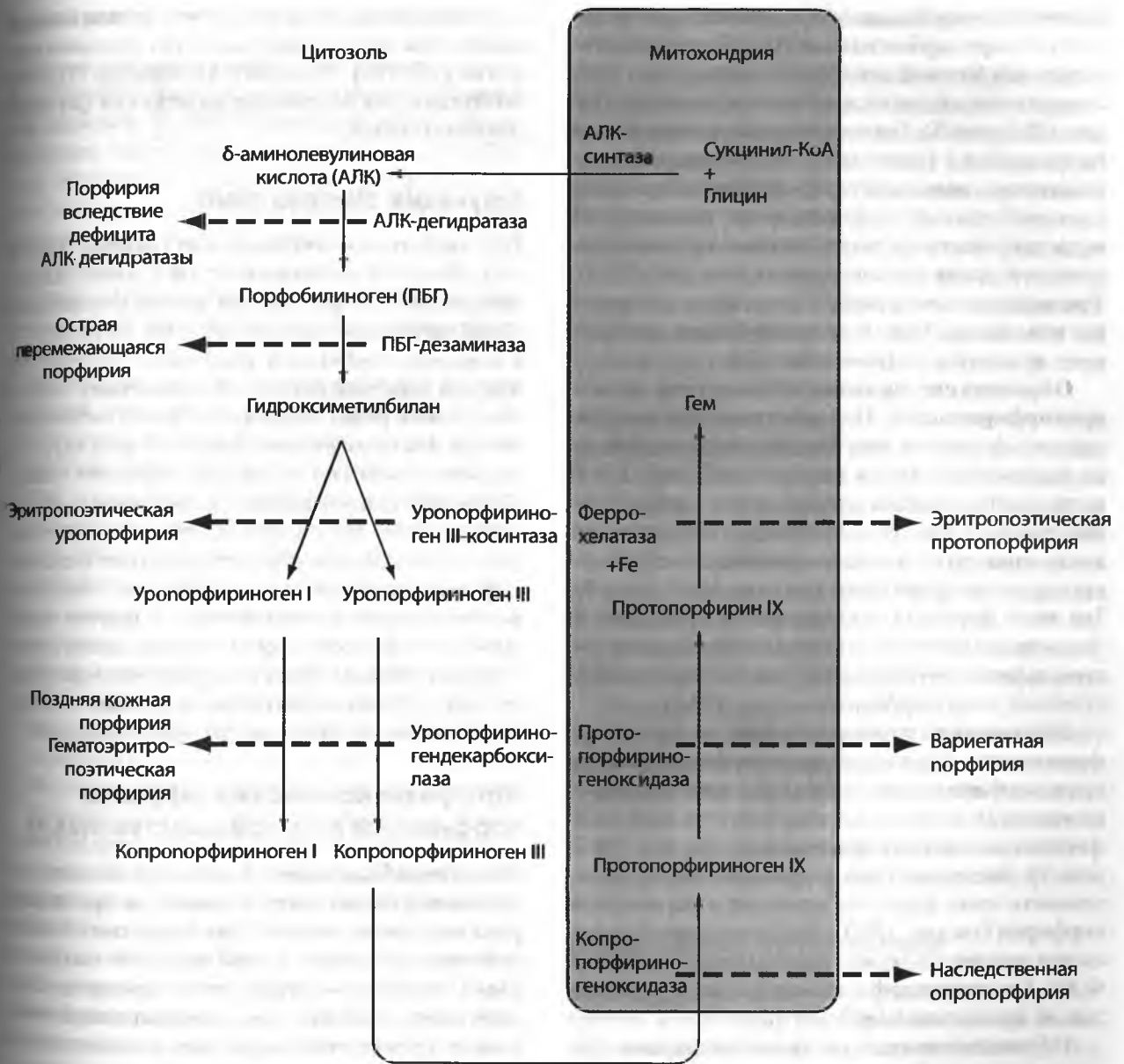


Рис. 139.3. Ферментативные дефекты при порфириях (*пунктирные стрелки*). При недостаточности фермента предшественник реакции накапливается в тканях и в большом количестве выводится с мочой и/или калом. Содержание предшественников порфиринов (например, δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена) возрастает также при острых печеночных порфириях, вызванных повышением активности неспецифической δ -аминолевулинатсинтазы

женный в 3 тыс. пар нуклеотидов ниже, активен только в эритроидных клетках.

Образование уропорфириногена III из гидроксиметилбилана. Эта реакция, в ходе которой происходит внутримолекулярная перегруппировка кольца D (см. рис. 139.2, этап 4), катализируется уропорфириноген III-косинтазой. Гомозиготная

недостаточность уропорфириноген III-косинтазы обуславливает врожденную эритропоэтическую порфирию (см. рис. 139.3). Ген этого фермента расположен на узком участке хромосомы 10 (10q25.3→q26.3).

Образование копропорфириногена из уропорфириногена. Цитозольный фермент *уропор-*

фириногендекарбоксилаза последовательно отщепляет четыре карбоксильные группы от карбоксиметильной боковой цепи уropпорфириногена, в результате чего образуется копропорфириноген (см. рис. 139.2, этап 5). Ген этого фермента локализован на хромосоме 1 (1pter→p21). Частичная, или гетерозиготная, недостаточность фермента приводит к поздней кожной порфирии, а при гомозиготной недостаточности фермента возникает гепатоэритропозитическая протопорфирия (см. рис. 139.3). Уropпорфириногендекарбоксилаза функционирует как гомодимер. Лocus гена, кодирующего этот фермент, находится на хромосоме 1p34.

Образование протопорфириногена из копропорфириногена. Под действием митохондриального фермента *копропорфириногенаксидазы* от пропионовых групп пирроловых колец А и В копропорфириногена отщепляются карбоксильная группа и два атома водорода с образованием винильных групп в этих положениях, т. е. образуется протопорфириноген (см. рис. 139.2, этап 6). Ген этого фермента локализован на хромосоме 9. Частичная (гетерозиготная) недостаточность копропорфириногенаксидазы лежит в основе наследственной копропорфирии (см. рис. 139.3).

Образование протопорфирина из протопорфириногена. Окисление протопорфириногена до протопорфирина катализируется *протопорфириногенаксидазой*, которая отщепляет от ядра порфириногена шесть атомов водорода (см. рис. 139.2, этап 7). Частичная (или гетерозиготная) недостаточность этого фермента приводит к вариегатной порфирии (см. рис. 139.3). Протопорфириногенаксидаза человека содержит нековалентно связанный ФАД. Ген протопорфириногенаксидазы расположен на хромосоме 1 (q23 или q22).

Образование гема из протопорфирина. На последнем этапе биосинтеза гема происходит включение атома железа в молекулу протопорфирина (см. рис. 139.2, этап 8). Эта реакция катализируется *феррохелатазой*, субстратом которой (в отличие от других ферментов биосинтеза гема) является протопорфирин IX, а не его восстановленная форма. Феррохелатаза требует присутствия двухвалентного, но не трехвалентного железа. Ее ген расположен на хромосоме 18 (18q21.3). Молекулы очищенного фермента человека содержат на С-концевом участке кластер [2Fe-2S]. Предположительная область связывания кластера представляет собой участок из 30 аминокислотных остатков, включающий че-

тыре остатка цистеина, что служит отличительным признаком последовательностей, связывающих мотив [2Fe-2S]. Полагают, что кластер [2Fe-2S] необходим для сохранения активности фермента млекопитающих.

Регуляция синтеза гема

Биосинтез гема в печени зависит главным образом от активности неспецифической δ-аминолевулинатсинтазы. В норме клетки печени синтезируют очень небольшое количество этого фермента, но в условиях, требующих ускорения синтеза гема, или при действии различных химических веществ его уровень резко возрастает. Синтез неспецифической δ-аминолевулинатсинтазы регулируется и самим гемом (по механизму обратной связи). В большей концентрации гем индуцирует синтез микросомной гемоксигеназы, ускоряющей его распад. Таким образом, концентрация гема определяется соотношением неспецифической δ-аминолевулинатсинтазы и гемоксигеназы I, причем синтез обоих этих ферментов регулируется самим гемом. С другой стороны, синтез эритроидной δ-аминолевулинатсинтазы в эритроидных клетках под действием гема либо не меняется, либо ускоряется.

Патофизиологические эффекты порфиринов и их предшественников

Фотосенсибилизация. В норме свободных порфиринов в тканях очень немного, но при порфириях их уровень значительно возрастает. Взаимодействуя с фотонами длиной около 400 нм (полоса Соре), порфирины в присутствии кислорода образуют синглетный кислород, повреждающий ткани, клетки, субклеточные структуры и биологические молекулы.

Неврологические нарушения. При *острых печеночных порфириях* (недостаточность δ-аминолевулинатдегидратазы, острая перемежающаяся порфирия, наследственная копропорфирия и вариегатная порфирия) развиваются неврологические симптомы. К наиболее частым из них относятся дискомфорт и боль в животе, нарушения перистальтики (понос или запор), периферические параличи и дыхательная недостаточность, часто являющаяся причиной смерти. Механизм развития неврологических нарушений при порфириях остается неясным.

Молекулярная генетика порфирий

Генетический анализ порфирий позволил установить сложную природу молекулярных нарушений и их возможную связь с функцией клеток. Стало понятным также, почему при печеночных порфириях отсутствует анемия, а при эритропоэтических не нарушается метаболизм лекарственных и токсических веществ, зависящий в основном от функции печеночного цитохрома P450. Молекулярно-генетические исследования при порфириях дают основания для следующих общих выводов.

1. Молекулярные дефекты при каждой из порфирий гетерогенны. В основе одного и того же клинического фенотипа могут лежать разные мутации генов соответствующих ферментов. Так, у больных с острой перемежающейся порфирией обнаружено более 100 разных мутаций гена *PBGD*. При этом эффект основателя выявляется лишь в немногих случаях; как правило, для каждой семьи характерна своя собственная мутация.
2. Природа молекулярных дефектов не менее разнообразна: обнаружены мутации промоторной области генов, мутации, нарушающие сплайсинг первичного транскрипта, мутации уникальных последовательностей нуклеотидов, мутации, приводящие к синтезу нефункционирующих мРНК или нестабильности ферментных белков, генные делеции и т. д.
3. Даже среди доминантных форм порфирий гомозиготность обнаруживается лишь в редких случаях. Гомозиготная патология, по-видимому, обуславливает менее разнообразные, но более тяжелые проявления заболевания, чем гетерозиготная, так как в таких случаях мутантными оказываются оба аллеля одного гена. Гомозиготы выявлены среди больных с такими аутосомно-доминантными порфириями, как острая перемежающаяся порфирия, наследственная копропорфирия, вариегатная порфирия и эритропоэтическая протопорфирия.
4. В основе клинических проявлений гомозиготной патологии могут лежать как *гомо-*, так и *гетероаллельные* мутации. Однако гетероаллельные (*смешанная гетерозиготность*) встречаются гораздо чаще, чем гомоаллельные.
5. Тканеспецифическая экспрессия разных порфирий обусловлена, по всей вероятности, тка-

неспецифической регуляцией ферментов биосинтеза гема.

6. В случае гена *PBGD* мутация, нарушающая сплайсинг первого интрона транскрипта, приводит в неэритроидных клетках к синтезу аномального фермента, тогда как та же мутация в эритроидных клетках не сказывается на активности фермента, поскольку в эритроидных клетках трансляция его мРНК начинается со 2-го кодона AUG, расположенного примерно на 3 тыс. пар нуклеотидов ниже. Таким образом, в зависимости от характера мутации даже при одной и той же форме острой печеночной порфирии различные органы могут поражаться по-разному.
7. Клинические проявления большинства острых печеночных порфирий (острой перемежающейся порфирии, наследственной копропорфирии и вариегатной порфирии) зависят не только от мутаций, но и от действия дополнительных факторов, которые могут иметь как генетическую, так и негенетическую природу. Поэтому порфирии следует рассматривать не только как врожденные дефекты метаболизма, но и как заболевания, в патогенезе которых огромную роль играют факторы окружающей среды.
8. Причиной ряда симптомов порфирий могут быть внешние химические воздействия, резко снижающие активность ферментов биосинтеза гема. Гексахлоробензол, например, угнетает уропорфириногендекарбоксилазу и вызывает у здоровых людей позднюю кожную порфирию.

Классификация порфирий

В синтезе гема принимает участие восемь ферментов, и недостаточность каждого из них, за исключением первого (δ -аминолевулинатсинтазы), обуславливает ту или иную форму порфирии (см. рис. 139.3; табл. 139.2). В зависимости от ткани, в которой преимущественно экспрессируется тот или иной ферментный дефект, порфирии разделяют на печеночные и эритропоэтические (см. табл. 139.2). Их можно разделять также на острые печеночные и кожные порфирии. Для первых характерны острые приступы неврологических расстройств и образование избыточных количеств предшественников порфиринов, тогда как для кожных порфирий — фотосенсибилизация кожи и усиленная продукция самих порфиринов (табл. 139.3).

Таблица 139.2

Порфирии и ферментативные дефекты

Недостаточность фермента	Порфирия	Основной орган экспрессии	Способ	Примечания
δ -аминолевулинатдегидратаза (ALAD)	ALAD-дефицитная	Печень	Рецессивный	
Порфобилиногендезаминаза	ОПП Тип I Тип II Тип III	Печень Печень Печень	Доминантный Доминантный Доминантный	CRIM(-) Нормальная активность в эритроцитах CRIM(+)
Уропорфириноген III-косинтаза	ЭУП	Костный мозг	Рецессивный	
Уропорфириногендекарбоксилаза	ПКП Тип I Тип II Тип III ГЭП	Печень Печень Печень Печень и костный мозг	Доминантный Доминантный Рецессивный	Приобретенная
Копропорфириногеноксидаза	НКП	Печень	Доминантный	
Протопорфириногеноксидаза	ВП	Печень	Доминантный	
Феррохелатаза	ЭПП	Костный мозг	Доминантный	

Примечание: ОПП — острая перемежающаяся порфирия; ЭУП — эритропоэтическая уропорфирия; ПКП — поздняя кожная порфирия; ГЭП — гепатоэритропоэтическая порфирия; НКП — наследственная копропорфирия; ВП — вариегатная порфирия; ЭПП — эритропоэтическая протопорфирия; CRIM — перекрестная иммунологическая реакция с нормальным белком.

Sassa S., Kappas A. The porphyrias. In: Hematology in Infancy and Childhood, 4th ed. / D. G. Nathan, F. A. Oski (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — P. 457–71.

Таблица 139.3

Клинические и лабораторные данные при порфириях

Порфирия	Клиническая картина	Лабораторные данные			
		Эритроциты	Плазма	Моча	Кал
АДП	Нейровисцеральные симптомы (как при ОПП)				—
ОПП	Нейровисцеральные симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, понос, запор, непроходимость кишечника, дизурия, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, сенсорная невропатия, судороги	—	—	АЛК, ПБГ	—
ЭУП	Светочувствительность: буллы, корки, рубцевание, склеродермоподобные изменения, гипер- и гипопигментация, гипертрихоз, эритродонтоз, гемолитическая анемия, спленомегалия	Уро I, Копро I	Уро I, Копро I	Уро I, Копро I	—
ПКП	Светочувствительность: хрупкость кожи, буллы, корки, рубцевание, склеродермоподобные изменения, гипер- и гипопигментация, гипертрихоз	Уро I, 7-карбоксы III	Уро I, 7-карбоксы III	Уро I, 7-карбоксы III, Изокопро	—
ГЭП	Светочувствительность (как при ЭУП)	Zn-III	Уро I, 7-карбоксы III	Уро I, 7-карбоксы III	Уропорфирин, 7-карбоксы III, Изокопро
НКП	Нейровисцеральные симптомы (как при АДП, ОПП и ВП) и светочувствительность (как при ВП)	—	Копро	Копро, АЛК, ПБГ	Копро
ВП	Нейровисцеральные симптомы (как при АДП, ОПП и НКП) и светочувствительность (как при НКП)	—	Прото	АЛК, ПБГ	Прото
ЭПП	Светочувствительность: чувство жжения, отек, эритема, зуд, рубцующиеся пузыри	Прото	Прото	—	Прото

Примечание: АЛК — δ -аминолевулиновая кислота; АДП — порфирия, обусловленная недостаточностью δ -аминолевулинатдегидратазы; ПБГ — порфобилиноген; Прото — протопорфириноген; 7-карбоксы — 7-карбоксипорфирин; Копро — копропорфирин; Изокопро — изокопропорфирин; Уро I — уропорфириноген I; Zn-III — цинкпротопорфирин.

Sassa S., Kappas A. The porphyrias. In: Hematology in Infancy and Childhood, 4th ed. / D. G. Nathan, F. A. Oski (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. — P. 457–71.

Порфирия, обусловленная недостаточностью δ -аминолевулинатдегидратазы

Эта наиболее редкая форма порфирий наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется лишь при гомозиготной недостаточности фермента (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). Описано всего четыре таких случая. У больных преобладали неврологические нарушения, а тяжесть и возраст начала болезни были разными; у одного ребенка клинические симптомы наблюдались уже при рождении. Все эти случаи обнаружены у мальчиков из разных европейских семей.

Клинические проявления. При этой форме порфирии наблюдались рвота, боль в руках и ногах и невропатия; симптомы усиливались после стресса, приема алкоголя и голодания. Клинические проявления у новорожденного включали общую гипотонию мышц и дыхательную недостаточность.

Лабораторные исследования. Экскреция с мочой δ -аминолевулиновой кислоты была резко повышенной, тогда как экскреция порфобилиногена оставалась нормальной. В моче и эритроцитах отмечалось 100-кратное увеличение уровня порфиринов, что пока не нашло удовлетворительного объяснения. Выделение порфиринов с калом либо оставалось нормальным, либо несколько возрастало. Активность δ -аминолевулинатдегидратазы как в эритроцитах, так и в неэритроидных клетках была значительно сниженной (составляя 2% нормы); у родителей больных она составляла примерно 50% нормы.

Молекулярная патология. По всей вероятности, ферментный белок с низкой активностью кодируется одним или обоими мутантными аллелями. Болезнь генетически гетерогенна: у 4 больных и у гетерозиготных носителей (в отсутствие симптомов) обнаружено 9 разных точечных мутаций гена *ALAD*. Все гомозиготные по дефекту этого гена больные оказались гетероаллельными, т. е. в каждом аллеле гена имелись разные мутации.

Диагностика. Окончательный диагноз требует доказательств сниженной активности δ -аминолевулинатдегидратазы и дефицита ферментного белка в эритроцитах. Дополнительными признаками являются массивная экскреция δ -аминолевулиновой кислоты с мочой, значительное повышение уровня порфиринов в моче и эритроцитах и иногда некоторое повышение содержания порфиринов в кале.

Клинические симптомы наблюдались только у гомозиготных больных, тогда как гетерозиготные родственники пробанда (родители и некоторые братья и сестры) оставались здоровыми. Учитывая множественные причины недостаточности δ -аминолевулинатдегидратазы, во всех подозрительных случаях диагноз следует подтверждать результатами молекулярных исследований.

Лечение. Сходство симптомов с проявлениями острой перемежающейся порфирии оправдывает применение в этих случаях тех же лечебных мер, что и при острой перемежающейся порфирии.

Острая перемежающаяся порфирия

Острая перемежающаяся порфирия (называемая также шведской порфирией и пирролопорфирией) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное частичной недостаточностью порфобилиногендезаминазы (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). Примерно у 85% больных активность фермента составляет около 50% нормы во всех тканях, включая эритроциты, как и должно быть при гетерозиготности дефекта. Однако в 15% случаев недостаточность фермента выявляется только в неэритроидных клетках. У большинства лиц с недостаточностью порфобилиногендезаминазы клинические симптомы и биохимические сдвиги возникают обычно лишь при действии таких внешних факторов, как голодание, лекарственные вещества, кортикостероиды и другие эндо- или экзогенные химические соединения. Основные симптомы — нарушения периферической, автономной или центральной нервной системы (см. табл. 139.3).

Эпидемиология. Острая перемежающаяся порфирия, по-видимому, наиболее распространенная форма генетических порфирий. С наибольшей частотой она встречается в Скандинавских странах (в Лапландии) и Великобритании, хотя выявлена и среди многих других этнических групп. Ее распространенность в Европе составляет 1–2:100 000, а конкретно в Финляндии — 2,4:100 000. Частота сниженной активности порфобилиногендезаминазы (включая как больных, так и скрытых носителей дефекта) в Финляндии достигает 1:500. Клинические проявления заболевания возникают после полового развития и чаще отмечаются у женщин.

Клинические проявления. Наиболее часто возникает разлитая или локализованная боль в животе, которая может быть начальным признаком острого приступа. Другие симптомы со стороны

ЖКТ включают тошноту, рвоту, запор или понос, вздутие живота и непроходимость кишечника. Нередко наблюдаются задержка или недержание мочи и болезненное мочеиспускание. В тяжелых случаях из-за высокого содержания порфобилина (продукта аутоокисления порфобилиногена) моча приобретает цвет портвейна. Отмечаются также тахикардия, повышение АД и, реже, лихорадка, потливость, возбуждение и тремор. Почти у 40% больных артериальная гипертензия сохраняется и между приступами.

Частым признаком острой перемежающейся порфирии является невропатия. Вначале развивается слабость проксимальных мышц ног, но затем она распространяется на руки и дистальные отделы конечностей. Двигательная невропатия может захватывать и черепные нервы или приводить к бульбарному параличу, дыхательной недостаточности и смерти. Иногда поражаются и чувствительные нервы. Острые приступы могут сопровождаться судорогами, особенно при гипонатриемии, связанной с рвотой, недостаточной жидкостной терапией или синдромом неадекватной секреции АДГ. Продолжительность приступов как у одного и того же больного, так и у разных больных различна — от нескольких дней до нескольких месяцев. Недостаточность порфобилиногендезаминазы не сопровождается кожными проявлениями.

У гетерозигот (около 90% лиц с доказанной недостаточностью порфобилиногендезаминазы) концентрация предшественников порфиринов нормальна и клинические симптомы отсутствуют. Однако у них, как и у лиц, ранее перенесших приступы острой перемежающейся порфирии, эндо- и экзогенные факторы могут провоцировать обострение заболевания. Существует не менее пяти групп факторов, провоцирующих острые приступы этой болезни.

1. *Индукторы неспецифической δ-аминолевулинатсинтазы в печени:* большинство провоцирующих факторов приводит к избыточной продукции δ-аминолевулиновой кислоты, в результате чего при частичной недостаточности порфобилиногендезаминазы именно этот фермент начинает лимитировать скорость биосинтеза гема.
2. *Эндокринные факторы:* симптомы болезни чаще появляются у женщин, особенно во время менструаций, а также перед периодом полового созревания.

3. *Калорийность питания:* сниженное потребление калорий часто обостряет течение заболевания. Высококалорийная диета снижает экскрецию порфобилиногена и устраняет клинические симптомы.

4. *Лекарственные вещества и чужеродные химические соединения:* многие обостряющие заболевание химические вещества, например барбитураты, половые стероиды и др., индуцируют синтез цитохрома P450. Возрастающая в результате потребность в синтезе гема приводит к индукции неспецифической δ-аминолевулинатсинтазы в печени.

5. *Стресс:* известно, что стресс активирует ген гемоксигеназы и обостряет течение перемежающейся порфирии. Острые приступы этого заболевания провоцируются случайными инфекциями, избыточным потреблением алкоголя и хирургическими операциями.

Лабораторные исследования. Экскреция δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена с мочой между приступами, как и у ряда лиц со скрытой формой заболевания, в той или иной степени повышена. В начале приступа в большинстве случаев экскреция этих предшественников возрастает еще больше. Острые приступы могут сопровождаться повышением концентраций δ-аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и порфиринов и в сыворотке крови. Содержание порфиринов в кале при этом заболевании остается практически нормальным. Для выявления порфобилиногена в моче широко используется проба Уотсона–Шварца. Эта проба обладает высокой чувствительностью, но не является ни специфической, ни количественной, и ее результаты необходимо подтверждать с помощью колоночной хроматографии. Продукция гемоглобина и билирубина остается нормальной.

Молекулярная патология. В зависимости от характера мутаций гена *PBGD* выделяют три типа острой перемежающейся порфирии. В результате мутаций *типа I* синтезируется белок, не дающий отрицательной перекрестной иммунологической реакции с нормальным белком (cross-reactive immunologic material — CRIM(–)). У больных с такими мутациями и активность фермента, и содержание ферментного белка составляют примерно 50% нормы. Мутации *типа II* выявляются менее чем у 15% больных и характеризуются снижением активности порфобилиногендезаминазы только в неэритроидных клетках. При CRIM(+)-мутациях

типа III антитела к нормальному ферменту перекрестно взаимодействуют с белком, обладающим меньшей активностью (см. табл. 139.3). Мутации типа I включают замены или делеции одиночных нуклеотидов, приводящие либо к замене одиночных аминокислот в молекуле белка, либо к синтезу укороченного белка. При острой перемежающейся порфирии типа II в гене *PBGD* обнаружены замены одиночных нуклеотидов на границе экзона 1 с интроном. Эти мутации приводят к нарушению сплайсинга транскрипта, что сказывается на активности лишь неспецифической порфобилиногендезаминазы, поскольку транскрипция гена в эритроидных клетках начинается ниже места мутации. Для заболевания типа III характерны мутации той области гена, от которой зависит каталитическая активность фермента.

Молекулярные дефекты при острой перемежающейся порфирии крайне разнообразны (описано более 170 мутаций гена *PBGD*). CRIM(-)-формы заболевания характеризуются, по-видимому, большей молекулярной гетерогенностью, чем CRIM(+)-формы. Большинство мутаций в экзонах 10 и 12 приводят к изменению аминокислотной последовательности в активном центре фермента, причем некоторые из них изменяют связывание субстрата. CRIM(+)-мутации могут приводить к потере активности фермента, но не изменяют его иммунологические свойства.

Диагностика. Об острой перемежающейся порфирии типов I и III в большинстве случаев (около 85%) свидетельствует сниженная активность порфобилиногендезаминазы в эритроцитах, но, чтобы отличить носительство или скрытую форму болезни от ее явной формы, необходимо убедиться в повышенной экскреции порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты с мочой. Повышенный уровень порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты в моче обнаруживается также при наследственной копропорфирии и вариетатной порфирии, дифференциальный диагноз проводят обычно путем сравнения содержания порфиринов в моче и кале. Диагностика острой перемежающейся порфирии типа II требует либо определения активности порфобилиногендезаминазы в неэритроидных клетках (где она должна быть сниженной), либо гибридизации ДНК с использованием аллель-специфических олигонуклеотидов к участку мутации.

Лечение. Лечение при острой перемежающейся порфирии, порфирии, связанной с недостаточ-

ностью δ -аминолевулинатдегидратазы, наследственной копропорфирии и вариетатной порфирии, практически одинаковы. Между приступами следует обеспечить достаточное питание больных, исключить лекарственные средства, которые могут обострять болезнь, и активно устранять сопутствующие заболевания и инфекции. В упорных тяжелых случаях вводят внутривенно глюкозу, чтобы больной получал не менее 300 г углеводов в сутки. Внутривенное введение гемина (4 мг/кг каждые 12 ч) также снижает экскрецию δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена с мочой и уменьшает продолжительность приступов. Показано, что введение длительно действующих агонистов гонадолиберина (в виде ингаляции в нос или подкожно), предотвращая овуляцию, значительно снижает частоту приступов у больных с циклическими обострениями болезни. Снижение экскреции δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и/или порфиринов при острой перемежающейся и вариетатной порфирии вызывают также синтетические аналоги гема, например Sn-мезопорфирин, которые, ингибируя гемоксигеназу, блокируют распад гема.

Врожденная эритропоэтическая порфирия

Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) наследуется как аутосомно-рецессивный признак (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). Основной дефект заключается в снижении активности уропорфириноген III-косинтазы, что приводит к накоплению и повышению экскреции преимущественно порфиринов I типа (см. табл. 139.3). Недостаточность этого фермента проявляется еще во внутриутробном периоде коричневатым цветом амниотической жидкости из-за большого количества порфиринов в ней. После рождения отмечаются светочувствительность кожи и гемолиз. Продолжительность жизни укорачивается.

Эпидемиология. Описано менее 200 случаев этого заболевания, причем некоторые из них на самом деле могут быть случаями поздней кожной порфирии или гепатоэритропоэтической протопорфирии. Расовая или половая предрасположенность к болезни Гюнтера не установлена.

Клинические проявления. О болезни Гюнтера свидетельствуют розовые или темно-коричневые пятна на пеленках новорожденных, поскольку моча в этих случаях содержит большое количество пор-

фиринов. Фотосенсибилизация кожи проявляется очень рано; пребывание на солнце обостряет кожные симптомы. Субэпидермальные пузыри превращаются в покрытые струпьями эрозии, которые заживают, оставляя пигментированные или (реже) депигментированные рубцы. Часто наблюдаются гипертрихоз и алопеция. Патогномоничный признак — эритродонтоз (красное свечение зубов в УФ-свете). У больных могут иметь место симптомы и признаки гемолитической анемии со спленомегалией и порфириновыми камнями в желчном пузыре. В костном мозге обнаруживают гиперплазию эритроидного ростка, которая может приводить к патологическим переломам или компрессии позвонков с укорочением роста. Врожденную эритропоэтическую порфирию обычно диагностируют в раннем детстве, но в некоторых случаях симптомы впервые возникают у взрослых людей.

Патогенез. Недостаточность фермента проявляется главным образом в костном мозге. Накопление порфиринов в разных клетках может быть разным, но выявляется всегда. Флюоресценция этих веществ в большинстве нормобластов обнаруживается в области клеточных ядер. Источником порфиринов, накапливающихся в больших количествах в других тканях и обуславливающих множественные патологические процессы в коже, служат эритроциты.

Лабораторные исследования. Содержание порфиринов в моче всегда превышает норму в 20–60 раз. Уропорфирин и копропорфирин представлены в основном изомерами I типа. Иногда обнаруживается тяжелая анемия, требующая переливания крови.

Молекулярная патология. При болезни Гюнтера обнаружены миссенс- и нонсенс-мутации, крупные и мелкие делеции и вставки, мутации, нарушающие сплайсинг транскрипта, и точечные мутации в интронах гена уропорфириноген III-косинтазы. У большинства больных аллели этого гена содержат разные мутации (гетероаллели). Случаи заболевания отмечены среди представителей разных рас и демографических групп.

Диагностика. На врожденную эритропоэтическую порфирию указывает розовая моча и/или резко выраженная светочувствительность кожи у новорожденных (или реже у взрослых). Подтверждением служит повышенный уровень порфиринов (особенно изомеров уропорфирина и копропорфирина I типа) в моче, кале и эритроцитах. Оконча-

тельный диагноз требует определения активности уропорфириноген III-косинтазы.

Лечение. Больным следует как можно меньше бывать на солнце и всячески избегать травм и инфекций кожи. Некоторую помощь оказывают местные солнцезащитные средства и прием β -каротина. Переливание эритроцитарной массы временно ослабляет гемолиз и может стимулировать эритропоэз и снижать экскрецию порфиринов. Довольно часто прибегают к спленэктомии, которая на какое-то время ослабляет гемолиз и кожные симптомы, а также уменьшает экскрецию порфиринов. Однако эта операция эффективна не у всех больных. В одном случае лечение активированным углем приводило к снижению уровня порфиринов и полной клинической ремиссии.

Поздняя кожная и гепатоэритропоэтическая порфирия

В основе этих заболеваний лежит соответственно гетерозиготная и гомозиготная недостаточность уропорфириногендекарбоксилазы (см. рис. 139.3 и табл. 139.2).

Поздняя кожная порфирия. Поздней кожной порфирией называют неоднородную группу заболеваний, связанных с недостаточностью уропорфириногендекарбоксилазы, которая бывает врожденной, но чаще приобретенной. В обоих случаях активность фермента в печени снижена, но ее активность в эритроцитах зависит от типа заболевания. Поздняя кожная порфирия типа I — это приобретенная форма болезни, обычно проявляющаяся в зрелом возрасте; активность уропорфириногендекарбоксилазы снижена в печени, но не в эритроцитах. Болезнь может возникать спонтанно, но чаще провоцируется такими внешними факторами, как алкоголь, эстрогены, лекарственные вещества или другие заболевания. Поздняя кожная порфирия типа II — наследственный аутосомно-доминантный дефект, при котором активность уропорфириногендекарбоксилазы снижена во всех тканях. Поздняя кожная порфирия типа III также наследуется, но активность фермента снижена только в печени, тогда как в эритроцитах его активность и концентрация остаются нормальными.

Эпидемиология. Поздняя кожная порфирия, вероятно, самая частая форма порфирий, но ее точная распространенность неизвестна. Она встречается во всем мире, расовая предрасположенность к ней отсутствует, хотя среди народов Банту в Юж-

ной Африке из-за распространенности гемосидероза она выявляется чаще. В Европе, Южной Африке и Южной Америке преобладает болезнь типа I. Более высокую распространенность поздней кожной порфирии среди мужчин относили на счет большего потребления ими алкоголя, но в настоящее время она все чаще встречается и среди женщин, что связано, вероятно, с широким использованием противозачаточных стероидов и заместительной гормональной терапии в постменопаузе, не говоря уже о росте потребления алкоголя.

Клинические проявления. Патогномоничный признак поздней кожной порфирии — пузыри на открытых солнцу участках кожи, особенно на тыльной поверхности кистей. Пузыри сменяются струпьями, рубцами, плотными белыми папулами (милиум) и участками пигментации. Подозрение должен вызывать и гипертрихоз лица. На коже могут появляться обесцвеченные плотные бляшки, напоминающие склеродермию. Иногда отмечается онихолизис. Неврологические симптомы при поздней кожной порфирии отсутствуют.

Патогенез. Фототоксические реакции связаны с накоплением порфиринов, которые либо поступают из печени, либо образуются в самой коже. При поздней кожной порфирии солнечный свет активирует систему комплемента, вероятно, вследствие образования активных форм кислорода. В содержимом булл присутствует простагландин E_2 , фотоактивация уропорфирина приводит к повреждению лизосом. В печени больных почти всегда обнаруживают сидероз, жировую инфильтрацию, некроз и признаки хронического воспаления. Могут образовываться гранулемы. Гепатотоксические вещества (железо, эстрогены, алкоголь и хлорированные углеводороды) вызывают обострение болезни. К развитию поздней кожной порфирии могут предрасполагать гомо- или гетерозиготные мутации гена гемохроматоза (*HFE*), приводящие к заменам C282Y и H63D. Мутация, приводящая к замене C282Y, встречается с повышенной частотой как при порфирической (тип I), так при семейной (тип II) форме поздней кожной порфирии. Эти ассоциации станут понятнее, когда выяснится функция гена *HFE* и влияние замен C282Y и H63D на всасывание железа. Среди больных с поздней кожной порфирией повышена частота гепатитов B и C, печеночноклеточного рака, а также ВИЧ-инфекции.

Лабораторные исследования. В моче больных повышена концентрация уропорфирина (в основ-

ном, изомера I) и 7-карбоксипорфиринов (изомер III); в меньшей степени повышен уровень копропорфирина, а также 5- и 6-карбоксипорфиринов. В крови и моче можно обнаружить небольшое количество изокопропорфирина, но с калом выводится преимущественно именно это соединение, что служит важнейшим диагностическим признаком. За сутки с калом выводится больше порфиринов, чем с мочой. Содержание порфиринов в коже (особенно в защищенных от солнца участках) также повышено. В крови нередко возрастают концентрации железа и ферритина.

Молекулярная патология. Известно более 10 мутаций гена уропорфириногендекарбоксилазы, ответственных за развитие поздней кожной порфирии. Семейная ее форма (тип II) ассоциирована с гетерозиготной недостаточностью фермента, тогда как у гомозигот или смешанных гетерозигот развивается гепатоэритропоэтическая порфирия. Большинство мутаций при гепатоэритропоэтической порфирии отличается от обнаруживаемых при семейной форме поздней кожной порфирии и обуславливает синтез уропорфириногендекарбоксилазы, сохраняющей остаточную активность. Мутации гена у большинства гетерозиготных больных с поздней кожной порфирией, по-видимому, сильнее сказывается на активности фермента. В нескольких семьях отмечены случаи как поздней кожной порфирии, так и гепатоэритропоэтической порфирии.

Диагностика. Клиническая картина поздней кожной порфирии достаточно специфична, но это заболевание все же можно принять за другие порфирии, сопровождающиеся фотосенсибилизацией кожи (вариегатная порфирия), или такие болезни, как СКВ и склеродермия, при которых порфирины не накапливаются. Диагностике помогают количественное определение порфиринов по флюоресценции в УФ-свете и их разделение и идентификация с помощью тонкослойной или высокоэффективной жидкостной хроматографии. При поздней кожной и других порфириях, сопровождающихся фотосенсибилизацией кожи, повышен уровень порфиринов в плазме и, нередко, в кале. Надежным диагностическим признаком поздней кожной порфирии является присутствие в кале изокопропорфирина или отношение изокопропорфирин/копропорфирин, превышающее 0,1.

Лечение. При поздней кожной порфирии тип I первоочередное значение имеет выявление и

устранение провоцирующих факторов. Реакция на отказ от алкоголя неоднозначна. Тем не менее это необходимо, поскольку между проявлениями болезни и злоупотреблением алкоголем существует тесная связь. Снижения концентрации порфиринов в моче и клинической ремиссии можно добиться кровопусканием. Эффект этой процедуры связан со снижением запасов железа в организме. Если кровопускание не дает желаемого результата или противопоказано (например, при анемии), то можно использовать малые дозы хлорохина, который, по-видимому, не менее эффективен. Сочетание обоих методов терапии позволяет снизить частоту побочных эффектов каждого из них. Эффект хлорохина связан, вероятно, с его способностью удерживать порфирины в растворимом состоянии и тем самым усиливать их экскрецию.

Гепатоэритропозитическая порфирия. Эта редкая форма порфирии обусловлена, по всей вероятности, гомозиготной недостаточностью уропорфириногендекарбоксилазы. Гепатоэритропозитическая порфирия проявляется, как правило, в детском возрасте выраженной светочувствительностью и хрупкостью кожи и практически неотличима от врожденной эритропозитической порфирии (болезни Гюнтера). Описано примерно 20 случаев этого заболевания.

Клинические проявления. Розовая моча, резкая светочувствительность кожи, приводящая к образованию рубцов и ран на открытых солнцу участках тела, склеродермоподобные уплотнения, гипертрихоз, эритродонтоз, анемия (часто гемолитическая) — все это характерно для гепатоэритропозитической порфирии. Болезнь проявляется обычно у новорожденных или несколько позднее, хотя описаны случаи ее дебюта и в зрелом возрасте. В отличие от поздней кожной порфирии, концентрация железа в сыворотке крови, как правило, нормальная, а кровопускание неэффективно.

Лабораторные исследования. В моче обычно повышено содержание порфиринов (преимущественно изомера уропорфирина типа I и в меньшей степени 7-карбоксихлоропорфиринов, в основном типа III). В моче и кале присутствует также изокопропорфирин, концентрация которого равна или выше таковой копропорфирина. В эритроцитах обычно повышен уровень Zp-протопорфирина (см. табл. 139.3). Анемия и нарушение печеночных функций выражены в различной степени.

Молекулярная патология. В отличие от семейной формы поздней кожной порфирии (тип II), в основе которой лежит гетерозиготная недостаточность уропорфириногендекарбоксилазы, гепатоэритропозитическая порфирия развивается у гомозигот или смешанных гетерозигот и фермент сохраняет некоторую степень активности. Обнаруженные при гепатоэритропозитической порфирии мутации гена *UROD*, за небольшими исключениями, уникальны и отличаются от тех, которые находят при семейной форме поздней кожной порфирии. Каждая из таких мутаций приводит к менее тяжелым последствиям, но гомозиготность или смешанная гетерозиготность по этим мутациям обуславливает резкую недостаточность фермента. Гепатоэритропозитическая порфирия генетически неоднородна. Описаны как CRIM(+)-, так и CRIM(-)-мутации.

Диагностика. Подозревать гепатоэритропозитическую порфирию следует во всех случаях резкой светочувствительности кожи, особенно при дифференциальной диагностике с эритропозитической уропорфирией (болезнью Гюнтера). Диагностическими признаками служат повышенный уровень изокопропорфирина в кале или моче и накопление Zp-протопорфирина в эритроцитах. Это заболевание следует отличать от эритропозитической протопорфии, при которой уровень протопорфирина в эритроцитах также повышен, но содержание порфиринов в моче остается в норме. Кроме того, эритропозитическая протопорфия отличается более легкой клинической картиной. Активность уропорфириногендекарбоксилазы в эритроцитах или фибробластах колеблется в пределах 2–10% нормы. Некоторое снижение активности фермента наблюдается и у членов семьи больного.

Лечение. Исключить воздействие солнечного света и использовать местные солнцезащитные средства — вот и все, что можно предложить этим больным. Кровопускание бесполезно, поскольку уровень железа в сыворотке крови (в отличие от поздней кожной порфирии) остается нормальным.

Наследственная копропорфирия

В основе наследственной копропорфирии лежит гетерозиготная недостаточность копропорфириногенаксидазы, наследуемая как аутосомно-доминантный признак (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). Клинически это заболевание сходно с порфирией, обусловленной недостаточностью δ-аминолевули-

натдегидратазы, или с острой перемежающейся порфирией, хотя обычно протекает легче. Кроме того, при наследственной копропорфирии может иметь место светочувствительность кожи. Болезнь проявляется по-разному и обостряется под влиянием тех же провоцирующих факторов, что и острая перемежающаяся порфирия. Очень редко встречающаяся гомозиготная недостаточность копропорфириногенаксидазы сопровождается более тяжелыми клиническими проявлениями.

Эпидемиология. Клинически явная наследственная копропорфирия встречается гораздо реже явной перемежающейся порфирии, но скрытые формы заболевания, как и в случае перемежающейся порфирии, и носительство мутантных генов более распространены.

Клинические проявления. Нарушения функций ЦНС и внутренних органов практически неотличимы от тех, которые наблюдаются при недостаточности δ -аминолевулинатдегидратазы или при острой перемежающейся порфирии. Отмечаются боль в животе, рвота, запор, невралгии и психопатии. Примерно в 30% случаев имеет место светочувствительность кожи. Приступы заболевания могут быть связаны с беременностью, менструацией и приемом контрацептивных стероидов, но чаще всего их вызывают лекарственные препараты, особенно фенobarбитал.

Лабораторные исследования. Отличительным признаком наследственной копропорфирии является повышенная экскреция копропорфирина (преимущественно типа III) с мочой и калом. Копропорфирин в кале может образовывать клешневидные соединения с медью. Умеренно повышено и содержание протопорфиринов в кале. Обостренные болезни сопровождается усиленной экскрецией δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и уропорфирина с мочой, но, в отличие от острой перемежающейся порфирии, моча между приступами остается в норме. Активность копропорфириногенаксидазы у гетерозигот снижена примерно в 2 раза, а у гомозигот — на 90–98%.

Молекулярная патология. Первая из обнаруженных при гомозиготной наследственной копропорфирии мутаций гена копропорфириногенаксидазы заключалась в замене С→Т в положении 691, что привело к замене аргинина на триптофан в молекуле фермента. Эта мутация обуславливает синтез нестабильного белка, обладающего остаточной ферментативной активностью. У больного

с гетерозиготной наследственной копропорфирией выявлена мутация G265→А, приведшая к замене высококонсервативного глицина в положении 89 ферментного белка. При варианте гомозиготной наследственной копропорфирии, *гардеропорфирии*, найдена замена А→G в положении 910 кодирующей последовательности мРНК копропорфириногенаксидазы, в результате чего остаток лизина в молекуле фермента замещался глутаминовой кислотой (K304E). Известны и различные другие мутации гена копропорфириногенаксидазы, в том числе две при гомоаллельной форме наследственной копропорфирии и гардеропорфирии.

Диагностика. Подозревать наследственную копропорфирию следует у всех больных с признаками, симптомами и клиническим течением, характерным для острых печеночных порфирий (недостаточность δ -аминолевулинатдегидратазы, острая перемежающаяся порфирия и вариетатная порфирия), у которых сохраняется нормальная активность порфобилиногендезаминазы. Экскреция предшественников гема с мочой при наследственной копропорфирии не отличается от таковой при вариетатной порфирии, но при копропорфирии в кале присутствует преимущественно или исключительно копропорфирин. При гардеропорфирии на фоне резкого снижения активности копропорфириногенаксидазы с калом и мочой выводится преимущественно гардеропорфирин.

Лечение. Необходимо установить и устранить все провоцирующие факторы. Лечение приступов такое же, как при острой перемежающейся порфирии.

Вариетатная порфирия

Это заболевание, называемое также копропротопорфирией, южноафриканской генетической порфирией и королевской болезнью, обусловлено гетерозиготной недостаточностью протопорфириногенаксидазы и наследуется как аутосомно-доминантный признак (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). У больных имеются нейровисцеральные симптомы и/или светочувствительность (см. табл. 139.3). Очень редко встречаются формы вариетатной порфирии с гомозиготной недостаточностью фермента.

Эпидемиология. Распространенность вариетатной порфирии (3:1000) в Южной Африке значительно выше, чем где-либо еще. За исключением этого региона, не отмечено расовой или географической предрасположенности к этому заболева-

нию. Вне Южной Африки вариетатная порфирия встречается, по-видимому, реже, чем острая перемежающаяся порфирия.

Клинические проявления. Для вариетатной порфирии характерны те же нейровисцеральные симптомы, что и для недостаточности δ -аминолевулинадегидратазы, острой перемежающейся порфирии и наследственной копропорфирии. Светочувствительность встречается чаще, и повреждения кожи имеют более затяжное течение, чем в случае наследственной копропорфирии. Отмечаются кожные пузыри, буллы, гиперпигментация, милиум, гипертрихоз и повышенная ранимость кожи. Клинически и гистологически эти повреждения не отличаются от таковых при поздней кожной порфирии. У больных, проживающих в холодном климате, кожные повреждения наблюдаются реже. Обострения вариетатной порфирии провоцируются теми же факторами, которые усиливают проявления других порфирий (барбитураты, дапсон, присутствующий в самогоне метанол, стероидные контрацептивы, беременность, низкое потребление углеводов и т. п.).

Патогенез. У большинства больных с вариетатной порфирией активность протопорфириногенаксидазы снижена более чем в 2 раза. В редких случаях гомозиготной вариетатной порфирии активность этого фермента ниже определяемого уровня. Симптомы заболевания включают светочувствительность, задержку роста и умственного развития, иногда — резкие неврологические нарушения. Гомозиготная форма заболевания проявляется в детском возрасте.

Лабораторные исследования. Основной биохимический признак вариетатной порфирии — повышенное содержание порфиринов в кале. Уровень протопорфирина IX обычно превышает содержание копропорфирина (главным образом, изомера III). Уровень X-порфиринов (нерастворимых в смеси эфира с уксусной кислотой и экстрагируемых смесью мочевины с тритоном) — неоднородной группы пептидных конъюгатов порфиринов — повышен в большей степени, чем при каких-либо других порфириях. Между приступами содержание копропорфирина (типа III), δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче обычно нормальное, но во время острых приступов может резко возрастать. Плазма всегда флюоресцирует, что отражает, вероятно, присутствие в ней протопорфирин-пептидного конъюгата.

Молекулярная патология. У больных и членов их семей обнаружены различные мутации гена протопорфириногенаксидазы. Одна из них, приводящая к замене R59W в структуре фермента и определяющая высокую частоту болезни в Южной Африке, отражает эффект основателя. Редкие больные-гомозиготы являются *гетероаллельными* по мутациям гена *PPO*. *Гомоаллельность* выявлена только в одном случае.

Диагностика. Вариетатную порфирию следует подозревать при дифференциальной диагностике острых порфирий, особенно в случае нормальной активности порфобилиногендезаминазы. Максимальная длина волн флюоресценции плазмы при вариетатной порфирии отличается от таковой при поздней кожной порфирии. Анализ порфиринов кала позволяет отличить вариетатную порфирию от наследственной копропорфирии у больных с только кожными проявлениями заболевания. Позднюю кожную порфирию отличает от вариетатной присутствие 8- и 7-карбоксихлоропоринов и изокопропорфирина в моче. Активность протопорфириногенаксидазы определяют в фибробластах или лимфоцитах.

Лечение. Необходимо установить и устранить провоцирующие факторы. Одежда должна быть максимально закрытой. Некоторую помощь оказывает кантаксантин (аналог β -каротина). Лечение нейровисцеральных симптомов такое же, как при острой перемежающейся порфирии.

Эритропоэтическая протопорфирия

Это заболевание (называемое также протопорфирией и эритрогепатической протопорфирией) обусловлено частичной недостаточностью феррохелатазы и наследуется как аутосомно-доминантный признак (см. рис. 139.3 и табл. 139.2). Недостаточность феррохелатазы приводит к накоплению большого количества протопорфирина в эритроцитах, плазме и кале. Для эритропоэтической протопорфирии характерны начало в детском возрасте и светочувствительность открытых частей тела, хотя кожные проявления обычно менее тяжелы, чем при эритропоэтической уропорфирии (болезни Гюнтера).

Эпидемиология. Эритропоэтическая протопорфирия — это наиболее распространенная форма эритропоэтической порфирий. Расовая или половая предрасположенность к этому заболеванию не выявлена.

Клинические проявления. Кожные поражения во многом отличаются от наблюдаемых при эритропоэтической уropорфирии или поздней кожной порфирии. Уже на первом часу пребывания на солнце возникают ощущения укуса или ожога кожи, а затем развиваются эритема и отек. У некоторых больных чувство жжения появляется без видимых признаков фотосенсибилизации кожи, что иногда ошибочно относят на счет психического заболевания. Геморрагическая сыпь, волдыри и струнья сохраняются в течение нескольких дней после пребывания на солнце или под искусственным освещением (например, в театре). Болезнь обычно обостряется весной и летом; поражениям особенно подвержены открытые участки кожи (лицо и руки). Длительное и частое пребывание на солнце вызывает онихолиз, гиперкератоз на тыльной поверхности кистей и рубцевание кожи. Часто уже в раннем возрасте образуются камни в желчном пузыре. Иногда наблюдаются тяжелые поражения печени. Анемия нехарактерна. Провоцирующие факторы неизвестны. Нейровисцеральные симптомы отсутствуют.

Патогенез. Фототоксические реакции кожи возникают при поглощении света с длиной волны около 400 нм, что укладывается в спектр поглощения порфиринами. Возбужденные молекулы порфиринов генерируют свободные радикалы и синглетный кислород, которые индуцируют перекисное окисление липидов и сшивание мембранных белков друг с другом. Это снижает гибкость эритроцитов и приводит к гемолизу. Эритроциты при облучении выделяют не Zn-протопорфирин, а протопорфирин, что может объяснить отсутствие светочувствительности при свинцовом отравлении и дефиците железа. Облучение рук больных сопровождается активацией комплемента и притоком нейтрофилов к пораженной ткани. Аналогичные результаты получены *in vitro*. Эти сдвиги могут играть роль в патогенезе кожных симптомов.

Лабораторные исследования. Основной биохимический признак эритропоэтической протопорфирии — резко повышенная концентрация протопорфирина в эритроцитах, плазме, желчи и кале, связанная с плохой растворимостью этих соединений в воде (но не в моче). Главным источником протопорфиринов является, по-видимому, костный мозг и свежие эритроциты, хотя определенную роль в этом отношении может играть и печень.

Молекулярная патология. К недостаточности феррохелатазы приводят разнообразные мутации ее гена, включая миссенс-мутации, мутации, нарушающие сплайсинг транскрипта, делеции и, вероятно, нонсенс-мутации. Чаще всего при синтезе белка обнаруживается пропуск экзонов. Запутывает картину неполная пенетрантность и разная клиническая экспрессия дефекта. Четкая зависимость между генетическими нарушениями и уровнем протопорфирина в эритроцитах, а также между степенью недостаточности фермента и тяжестью эритропоэтической протопорфирии отсутствует.

Диагностика. Об эритропоэтической протопорфирии свидетельствуют признаки светочувствительности кожи, резко отличающиеся от характерных для эритропоэтической уropорфирии или поздней кожной порфирии. Диагноз подтверждается повышенной концентрацией свободного протопорфирина в эритроцитах, плазме и кале на фоне нормального содержания порфиринов в моче. Специфическим признаком является присутствие протопорфирина не только в эритроцитах, но и в плазме. Подтверждает диагноз также флюоресценция ретикулоцитов в мазке периферической крови.

Лечение. Следует избегать пребывания на солнце и использовать различные местные солнцезащитные средства. Переносимость солнечного освещения иногда повышает β -каротин. Рекомендуемый уровень β -каротина в сыворотке крови (600–800 мкг%) достигается при его приеме внутрь в дозе 120–180 мг/сут. Положительный эффект обычно наблюдается через 1–3 мес. после начала лечения и обусловлен, вероятно, нейтрализацией свободных радикалов кислорода.

Литература

- Bishop T. R., Miller M. W., Beall J. et al. Genetic regulation of delta-aminolevulinatase during erythropoiesis. *Nud Acids Res* 1996; 24: 2511–8.
- Boulechfar S., Da Silva V., Deybach J. C. et al. Heterogeneity of mutations in the uroporphyrinogen III synthase gene in congenital erythropoietic porphyria. *Hum Genet* 1992; 88: 320–4.
- Bulaj Z. J., Phillips J. D., Ajioka R. S. et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95: 1565–71.
- Cotter P. D., Baumann M., Bishop D. F. Enzymatic defect in «X-linked» sideroblastic anemia: Molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinatase synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4028–32.

- Cox T. M., Alexander G. J., Sarkany R. P. Protoporphyrin. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 85–93.
- De Vemeuil H., Nordmann Y., Phung N. et al. Familial and sporadic porphyria cutanea: Two different diseases. *Int J Biochem* 1978; 9: 927–31.
- Deybach J. C., de Vemeuil H., Phung N. et al. Congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease): Enzymatic studies on two cases of late onset. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 551–8.
- Eales L., Day R. S., Blekkenhorst G. H. The clinical and biochemical features of variegate porphyria: An analysis of 300 cases studied at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Int J Biochem* 1980; 12: 837–53.
- Elder G. H. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 67–75.
- Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 17–24.
- Herrero C., Vicente A., Bruguera M. et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993; 341: 788–9.
- Kirsch R. E., Meissner P. N., Hift R. J. Variegate porphyria. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 33–41.
- Martasek P. Hereditary coproporphyrin. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 25–32.
- Maruno M., Furuyama K., Akagi R. et al. Highly heterogeneous nature of S-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) deficiencies in ALAD porphyria. *Blood* 2001; 97: 2972–8.
- Mustajoki P. Variegate porphyria. Twelve years experience in Finland. *Q J Med* 1980; 194: 191–203.
- Mustajoki P., Tenhunen R., Tokola O. et al. Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. *BMJ* 1986; 293: 538–9.
- Nakahashi Y., Miyazaki H., Kadota Y. et al. Molecular defect in human erythropoietic protoporphyria with fatal liver failure. *Hum Genet* 1993; 91: 303–6.
- Plewinska M., Thunell S., Holmberg L. et al. 8-Aminolevulinic acid dehydratase deficient porphyria: Identification of the molecular lesions in a severely affected homozygote. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 167–74.
- Rufenacht U., Govjya L., Schneider-Yin X. et al. Systematic analysis of molecular defects in the ferrochelatase gene from patients with erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1341–52.
- Sassa S. Hematologic aspects of the porphyrias. *Int J Hematol* 2000; 71: 1–17.
- Sassa S., Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway: Profound inhibition of 8-aminolevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone. *J Clin Invest* 1983; 71: 625–34.
- Tenhunen R., Mustajoki P. Acute porphyria: Treatment with heme. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 53–5.
- Thunell S., Holmberg L., Lundgren J. Aminolevulinic acid dehydratase porphyria in infancy: A clinical and biochemical study. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 5–14.
- Toback A. C., Sassa S., Poh Fitzpatrick M. B. et al. Hepatoerythropoietic porphyria. Clinical, biochemical, and enzymatic studies in a three-generation family line-age. *N Engl J Med* 1987; 316: 645–50.
- Todd D. J. Clinical implications of the molecular biology of erythropoietic protoporphyria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 207–13.

Глава 140

Гипогликемия

Марк А. Сперлинг (Mark A. Sperling)

Глюкоза играет центральную роль в энергетическом обмене. Она не только участвует в формировании энергетических запасов в форме гликогена, жира и белка (см. гл. 135), но и служит непосредственным источником энергии: при окислении 1 моля глюкозы образуется 38 молей АТФ. Головной мозг использует преимущественно глюкозу, и практически весь потребляемый им кислород расходуется на ее окисление. Мозг поглощает глюкозу с помощью инсулиннезависимых переносчиков. Таким образом, транспорт глюкозы в мозговые клетки представляет собой опосредованный переносчиками процесс облегченной диффузии, который зависит лишь от концентрации глюкозы в крови. Дефицит переносчиков глюкозы в головном мозге приводит к судорогам даже при нормальном уровне глюкозы в крови. В организме существует сложная система регуляции гликемии, препятствующая опасному для мозга снижению концентрации глюкозы в крови.

Защита от гипогликемии организуется автономной нервной системой и гормонами, совместное действие которых повышает продукцию глюкозы (путем изменения активности ферментов гликогенолиза и глюконеогенеза) и одновременно снижает ее поглощение периферическими тканями. Поэтому гипогликемия отражает нарушение сложных взаимодействий, обеспечивающих сохранение нормогликемии в условиях сытости и голодания. Поддержание нормогликемии особенно важно при резком переходе от внутриутробной жизни (когда глюкоза проникает в плод через плаценту) к самостоятельному существованию. У недоношенных детей или при патологии плаценты запасы питательных веществ в организме ограничены, генети-

ческие нарушения в ферментных или гормональных системах проявляются быстро. Гипогликемия у новорожденных наблюдается очень часто.

Определение

Связь между концентрацией глюкозы в крови и классическими симптомами гипогликемии у новорожденных не столь очевидна, как у взрослых. Отсутствие симптомов еще не является гарантией нормальной концентрации глюкозы и сохранения ее на безопасном для головного мозга уровне. Гипоксемия и ишемия мозга усиливают действие гипогликемии, способствуя развитию хронических нарушений ЦНС. Нижняя граница приемлемого уровня глюкозы в крови для новорожденных с какими-либо заболеваниями, нарушающими обмен веществ в головном мозге, остается неизвестной (см. т. 1, гл. 47). Даже безотносительно к возможным неврологическим, интеллектуальным и психическим последствиям многие авторы в настоящее время считают опасным уровень глюкозы в крови у новорожденных ниже 50 мг%, настаивая на необходимости его коррекции. Это особенно важно в первые 2–3 ч жизни, когда содержание глюкозы в норме оказывается минимальным. Затем оно начинает расти и через 12–24 ч достигает 50 мг% и более. После этого срока концентрация глюкозы ниже 50 мг% в цельной крови (в сыворотке или плазме — на 10–15% меньше) рассматривается как гипогликемия.

Значение и последствия

Кругооборот глюкозы определяется в основном ее участием в метаболизме головного мозга. У новорожденных и маленьких детей головной мозг потребляет почти всю продуцируемую печенью глюкозу. Кроме того, в любом возрасте существует корреляция между продукцией глюкозы и весом головного мозга.

Поскольку в течение первого года жизни мозг растет наиболее быстро, длительная или повторная гипогликемия у маленьких детей замедляет его развитие. В этот период глюкоза не только поставляет энергию для синтеза белка в мозге, но и служит источником мембранных липидов в нем. При длительной или тяжелой гипогликемии структурные элементы мозга распадаются до лактата, пирувата, аминокислот, которые поддерживают мета-

болизм мозга ценой его роста. Способность головного мозга новорожденных поглощать и окислять кетоновые тела почти в 5 раз выше соответствующей способности зрелого мозга. Однако продукция кетоновых тел печенью в этот период не всегда удовлетворяет потребностям мозга, особенно в условиях гиперинсулинемии, когда подавляется не только поступление глюкозы из печени в кровь, но и липолиз и кетогенез, поэтому мозг лишается и альтернативных источников энергии. В результате при гиперинсулинемии падает потребление мозгом кислорода, усиливается распад мозговых структур и нарушается целостность клеточных мембран, что может привести к необратимым нарушениям роста и функций головного мозга. Гипоксия усиливает повреждающее действие гипогликемии, а в условиях даже незначительного снижения уровня глюкозы в крови сама является причиной повреждения мозга.

Главные последствия тяжелой и длительной гипогликемии — умственная отсталость и/или повторные судороги. Возможны также и некоторые изменения характера. Частые приступы гипогликемии у детей до 6-месячного возраста (период наиболее быстрого роста мозга) более чем в 50% случаев приводят к необратимым изменениям в ЦНС — сглаживанию извилин и атрофии коры больших полушарий, нарушению миелинизации белого вещества мозга. Если единственным повреждающим фактором является гипогликемия (без гипоксии/ишемии), то инфаркты мозга отсутствуют, а функции мозжечка сохраняются. Тяжелые последствия гипогликемии наиболее вероятны при лишении мозга альтернативных источников питания (как это имеет место при гиперинсулинемии), при повторных или длительных приступах гипогликемии и при одновременной гипоксии мозга. Точно определить степень или продолжительность гипогликемии у детей, которая приводит к постоянным мозговым нарушениям, невозможно. Хотя и реже, но и у старших детей гипогликемия может вызывать необратимые повреждения нервной системы, индуцируя выделение нейротоксических медиаторов и гибель нейронов.

Регуляция гомеостаза глюкозы

Новорожденные (см. также т. 1, гл. 47). В норме плод получает глюкозу от матери (через плаценту). Поэтому концентрация глюкозы у плода обычно

соответствует (хотя и несколько ниже) ее уровню в крови матери. В условиях стресса (например, при гипоксии) выделяются катехоламины, которые, взаимодействуя с β -адренорецепторами печени и жировой ткани плода, мобилизуют глюкозу и свободные жирные кислоты. Одновременно катехоламины тормозят секрецию инсулина и стимулируют секрецию глюкагона.

Острое прекращение поступления материнской глюкозы при рождении требует немедленной мобилизации эндогенной глюкозы. Этому способствует изменение: 1) секреции гормонов, 2) гормональных рецепторов и 3) активности ключевых ферментов. Уже в первые минуты и часы после рождения концентрация глюкагона возрастает в 3–5 раз. Уровень инсулина обычно снижается и остается низким в течение нескольких дней, причем в этот период отсутствует его обычный ответ на глюкозу. Характерно также резкое возрастание секреции катехоламинов. Адреналин через α -рецепторы стимулирует секрецию гормона роста. Эти гормональные сдвиги усиливают гликогенолиз и глюконеогенез, активируют липолиз и способствуют кетогенезу. В результате концентрация глюкозы в плазме после кратковременного снижения стабилизируется, запасы гликогена в печени быстро истощаются, и в первые несколько часов после рождения примерно 10% продуцируемой глюкозы образуется из аланина (главного аминокислотного предшественника глюконеогенеза). Выброс глюкагона и адреналина приводит также к повышению концентрации свободных жирных кислот в крови, что усиливает образование кетоновых тел. Таким образом, глюкоза сохраняется для мозга, а источником энергии для мышц служат свободные жирные кислоты и кетоны. Окисление жирных кислот в печени, кроме того, приводит к образованию необходимых для глюконеогенеза ацетил-КоА и НАДФ.

Усиленная секреция глюкагона поджелудочной железой в раннем постнатальном периоде поддерживает нормальную концентрацию глюкозы в крови. Одновременно происходят резкие адаптивные изменения гормональных рецепторов и ключевых ферментов, участвующих в образовании глюкозы. После рождения активность гликогенсинтазы быстро падает, а фосфорилазы резко возрастает. Значительно увеличивается и активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы (лимитирующей скоростью глюконеогенеза), чему отчасти способствуют выброс глюкагона и снижение секреции инсулина.

Поэтому гипогликемия у новорожденных может быть связана с нарушением гормональной секреции, дефицитом субстратов (печеночного гликогена, мышечных аминокислот и жирных кислот) или недостаточностью ключевых ферментов метаболизма глюкозы (см. рис. 135.1).

Дети старше 1–3 мес. В этом возрасте, как и у взрослых, уровень глюкозы в крови сразу после еды поддерживается за счет гликогенолиза, а в интервале между приемами пищи — за счет глюконеогенеза. У ребенка с массой тела 10 кг печень содержит 20–25 г гликогена и этого хватает для компенсации нормального расходования глюкозы (4–6 мг/кг/мин) только на 6–12 ч. Затем необходима активация глюконеогенеза. Гликогенолиз и глюконеогенез требуют сохранности метаболических путей, показанных на рис. 135.1. Нарушения глюконеогенеза у ребенка могут оставаться скрытыми, пока его кормят каждые 3–4 ч, и проявляются только тогда, когда его перестают кормить по ночам (обычно в 3–6-месячном возрасте). Источником субстратов глюконеогенеза служат главным образом белки мышц. У маленьких детей относительная масса мышц существенно ниже, чем у взрослых, а потребности глюкозы на единицу массы тела гораздо выше. Поэтому они не способны выдерживать длительное голодание. Кроме того, в их мышцах образуется меньше аланина. В результате уровень глюкозы в крови у здорового ребенка этого возраста через 24 ч голодания падает, концентрация инсулина соответственно составляет менее 5–10 мкЕД/мл, липолиз и кетогенез активируются, в моче появляются кетоновые тела.

Переход от синтеза гликогена во время и сразу после еды к его распаду, а позднее к глюконеогенезу регулируется гормонами, среди которых центральная роль принадлежит инсулину. После еды концентрация инсулина в плазме достигает максимума (50–100 мкЕД/мл), что стимулирует синтез гликогена, усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями и тормозит образование глюкозы, препятствуя резкому возрастанию ее уровня в крови. Одновременно усиливается липогенез и тормозится липолиз и кетогенез. При голодании уровень инсулина падает до 5–10 мкЕД/мл и ниже, что, наряду с другими гормональными изменениями, приводит к активации глюконеогенеза (см. рис. 135.1). Следует подчеркнуть, что уровень инсулина в таких условиях выше 5 мкЕД/мл на фоне гликемии ниже 40 мг% (2,2 мМЕ) указыва-

ет на гиперинсулинизм и нарушение нормальных механизмов подавления его секреции при голодании. Эффектам инсулина противодействует ряд гормонов, концентрация которых в плазме при падении уровня глюкозы возрастает. Эти так называемые контррегуляторные гормоны — глюкагон, гормон роста, кортизол и адреналин — повышают уровень глюкозы в крови путем активации ферментов гликогенолиза (глюкагон, адреналин), индукции ферментов глюконеогенеза (глюкагон, кортизол) и угнетения поглощения глюкозы мышцами (адреналин, гормон роста, кортизол). Кроме того, кортизол усиливает мобилизацию мышечных аминокислот, используемых для глюконеогенеза, а адреналин, кортизол, гормон роста и глюкагон активируют липолиз, обеспечивая глюконеогенез глицерином, а кетогенез свободными жирными кислотами. Адреналин также тормозит секрецию инсулина и стимулирует секрецию глюкагона.

Врожденный или приобретенный дефицит этих гормонов может стать причиной гипогликемии, приводя к недостаточной продукции глюкозы в интервале между приемами пищи или при голодании. При одновременном дефиците нескольких гормонов (гипопитуитаризм) гипогликемия бывает более тяжелой или при голодании возникает раньше, чем при дефиците какого-либо одного из них. Гипогликемия у детей чаще всего отражает нарушение механизмов адаптации к голоданию.

Клинические проявления

Клинические проявления гипогликемии можно разделить на две группы (см. также т. 1, гл. 47). К одной из них относятся симптомы, связанные с активацией автономной нервной системы и секрецией адреналина. Они обычно возникают при быстром падении уровня глюкозы в крови (бокс 140.1). Вторую группу составляют симптомы, обусловленные дефицитом глюкозы для мозга, которые проявляются, как правило, при медленном снижении уровня глюкозы или при длительной гипогликемии (см. бокс 140.1). У грудных детей симптомы гипогликемии могут быть иными и проявляться цианозом, апноэ, гипотермией, снижением тонуса мышц, вялым сосанием, сонливостью и судорогами. Иногда эти симптомы настолько незначительны, что не привлекают внимания. В ближайшем постнатальном периоде гипогликемия может быть и бессимптомной. При гиперинсули-

немии часто отмечается макросомия новорожденных; в более старшем возрасте из-за хронической гипогликемии дети очень много едят, у них развивается ожирение. Гипогликемия у детей может сопровождаться поведенческими сдвигами, нарушением внимания, прожорливостью или судорогами, что иногда ошибочно принимают за проявления эпилепсии, опьянения, психоза, истерии или олигофрении. Содержание глюкозы в крови новорожденных необходимо определять при любых отклонениях от нормы, и, если оно оказывается ниже 50 мг%, следует сразу же провести его коррекцию. Гипогликемия может быть причиной первых судорожных припадков или внезапных нарушений психического состояния в любом возрасте.

◆ Бокс 140.1. Проявления гипогликемии у детей

Симптомы, связанные с активацией автономной нервной системы и секрецией адреналина¹

- Беспокойство^б
- Потоотделение^б
- Тахикардия^б
- Бледность
- Дрожь
- Слабость
- Чувство голода
- Тошнота
- Рвота
- Стенокардия (при интактных коронарных артериях)

Симптомы, связанные с дефицитом глюкозы в головном мозге

- Головная боль²
- Оглушенность²
- Нарушения зрения (снижение остроты зрения, диплопия)²
- Изменения характера²
- Неспособность сосредоточиться²
- Дизартрия
- Пристальность взгляда
- Судороги
- Атаксия, нарушение координации движений
- Сонливость
- Кома
- Инсульт, гемиплегия, афазия
- Парестезии
- Головокружение
- Амнезия
- Деперебационная или декортикационная ригидность

¹ Некоторые из этих симптомов устраняются β-адреноблокаторами.

² Встречаются особенно часто.

Классификация гипогликемий в неонатальном и детском возрасте

Гипогликемии классифицируют в соответствии с известными сведениями о регуляции метаболизма глюкозы у детей (бокс 140.2).

Неонатальная транзиторная гипогликемия, дети с малой массой тела для гестационного возраста и недоношенные (см. т. 1, гл. 47). Общая частота гипогликемии, сопровождающейся клиническими симптомами, составляет 1–3:1000 новорожденных. Среди новорожденных определенных групп риска (см. бокс 140.2) она возрастает во много раз. К гипогликемии предрасположены недоношенные дети и новорожденные с малой массой тела для гестационного возраста. Высокая частота гипогликемии среди них, как и среди других групп, перечисленных в боксе 140.2, объясняется недостаточными запасами печеночного гликогена, мышечного белка и жира. У таких детей трансплацентарный перенос питательных веществ либо рано прекратился, либо был нарушен. У них может быть недостаточно развита ферментативная система глюконеогенеза.

В отличие от недостаточности субстратов или ферментов, гормональная система у большинства новорожденных из группы низкого риска к моменту рождения функционирует нормально. Концентрация аланина, лактата и пирувата в плазме, несмотря на гипогликемию, повышена, что указы-

вает на снижение скорости глюконеогенеза из этих субстратов. Введение аланина усиливает секрецию глюкагона, но практически не сказывается на уровне глюкозы в крови. В первые сутки концентрация ацетоацетата и β -гидроксibuтирата в плазме у детей с малой для гестационного возраста массой тела ниже нормы; это говорит о низких запасах липидов, недостаточной мобилизации жирных кислот или нарушении кетогенеза, а возможно, и о сочетании всех этих факторов. Наиболее вероятно все же роль недостаточных запасов липидов, поскольку кормление новорожденных триглицеридами повышает содержание глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел в плазме. Кроме того, у перенесших гипоксию новорожденных и некоторых детей с малой для гестационного возраста массой тела может иметь место транзиторная гиперинсулинемия, снижающая уровень глюкозы и свободных жирных кислот в плазме.

Свободные жирные кислоты играют важнейшую роль в стимуляции глюконеогенеза у новорожденных. Кормление жирными смесями или материнским молоком предотвращает гипогликемию, обычно развивающуюся в первые часы после рождения. Поэтому детей следует начинать кормить не позднее чем через 4–6 ч после рождения. При респираторном дистресс-синдроме или в тех случаях, когда уровень глюкозы в крови при кормлении не превышает 50 мг%, необходимо вводить глюкозу внутривенно со скоростью 4–8 мг/кг/мин. Неона-

◆ Бокс 140.2. Классификация гипогликемии у детей

Неонатальная транзиторная гипогликемия

Дефицит субстратов или незрелость ферментов

- недоношенные
- с малой массой тела для гестационного возраста
- нормальные новорожденные

Транзиторный гиперинсулинизм

Неонатальный гиперинсулинизм

- с малой массой тела для гестационного возраста
- внутриутробная задержка развития одного из близнецов
- асфиксия в родах
- токсемия у матери
- сахарный диабет у матери

Хроническая гипогликемия раннего детского возраста

Гормональные нарушения

- гиперинсулинизм:
 - рецессивная гиперинсулинемия вследствие дефектов АТФ-зависимых K^+ -каналов

- очаговая гиперпродукция инсулина вследствие дефектов АТФ-зависимых K^+ -каналов
- доминантная гиперинсулинемия вследствие дефектов АТФ-зависимых K^+ -каналов
- доминантная гиперинсулинемия вследствие гиперактивности глюкокиназы
- доминантная гиперинсулинемия вследствие гиперактивности глутаматдегидрогеназы (синдром гиперинсулинизма/гипераммониемии)
- приобретенная островковоклеточная аденома
- синдром Беквита–Видемана
- введение инсулина (синдром Мюнхгаузена)
- прием сульфаниламочевинных препаратов
- врожденные нарушения гликозилирования
- дефицит контррегуляторных гормонов:
 - пангипопитуитаризм
 - изолированный дефицит гормона роста
 - дефицит АКТГ

- первичная надпочечниковая недостаточность
- дефицит адреналина

Нарушения глюконеогенеза и гликогенолиза

- недостаточность амило-1,6-глюкозидазы (гликогеноз типа III)
- недостаточность печеночной фосфорилазы (гликогеноз типа VI)
- недостаточность киназы фосфорилазы (гликогеноз типа IX)
- недостаточность гликогенсинтетазы (гликогеноз типа 0)
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз типа Ia)
- недостаточность глюкозо-6-фосфаттранслоказы (гликогеноз типа Ib)
- недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы
- недостаточность пируваткарбоксилазы
- галактоземия
- наследственная непереносимость фруктозы

Нарушения липолиза

- прием пропранолола

Нарушения окисления жирных кислот

- дефицит транспортера карнитина (первичная карнитиновая недостаточность)
- недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-I
- недостаточность карнитинтранслоказы
- недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-II
- вторичные дефициты карнитина
- недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы очень длинно-, длинно-, средне- и короткоцепочечных жирных кислот

Прочие причины

Дефицит субстратов

- гипогликемия голодания с кетозом

Отравления лекарственными веществами

- салицилаты
- алкоголь
- пероральные сахарснижающие средства
- инсулин

- пропранолол
- пентамидин
- хинин
- дизопирамид
- незрелые плоды *Bignia sapida* (гипоглицин)
- средство против грызунов
- триметоприм/сульфаметоксазол (при почечной недостаточности)

Заболевания печени

- синдром Рейе
- гепатит
- цирроз
- гепатома

Нарушения обмена аминокислот и органических кислот

- болезнь кленового сиропа
- пропионовая ацидемия
- метилмалоновая ацидемия
- тирозиноз
- глутаровая ацидемия
- 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия

Системные заболевания

- сепсис
- рак/саркома (секретирующие ИФР-2)
- сердечная недостаточность
- истощение
- нарушение всасывания
- антитела к рецепторам инсулина
- антитела к инсулину
- повышенная вязкость крови у новорожденных
- почечная недостаточность
- понос
- ожоговая болезнь
- шок
- послеоперационная гипогликемия
- псевдогипогликемия (лейкоцитоз, полицитемия)
- избыточная инсулинотерапия при инсулинзависимом сахарном диабете
- искусственная гипогликемия
- фундопликация по Ниссену (демпинг-синдром)
- малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*

гальная транзиторная гипогликемия сохраняется обычно не более 2–3 суток.

Дети, матери которых страдают сахарным диабетом (см. т. 1, гл. 47). У таких детей транзиторная гиперинсулинемия наблюдается особенно часто. Преходящий сахарный диабет во время беременности (гестационный диабет) развивается у 2% женщин, а частота инсулинзависимого сахарного диабета среди беременных составляет примерно 1:1000. Дети при этом рождаются крупными с полнокровным лицом и большими запасами гликогена, белка и жира.

Гипогликемия в таких случаях обусловлена главным образом гиперинсулинемией и отчасти сниженной секрецией глюкагона. Островки поджелудочной железы гипертрофированы и гиперплазированы; ответ инсулина на глюкозу (в отличие от новорожденных от здоровых матерей) быстрый двухфазный, как у взрослых. Выброс глюкагона сразу после рождения ниже нормы, секреция глюкагона слабее отвечает на стимуляцию. Повышенная активность адренергической системы может привести к истощению мозгового вещества надпочечников, что проявляется снижением экскреции

адреналина с мочой. Вместо наблюдаемого в норме низкого уровня инсулина и высокого содержания глюкагона и катехоламинов в плазме у таких новорожденных отмечаются высокий уровень инсулина и низкая концентрация глюкагона и адреналина. Это тормозит эндогенную продукцию глюкозы и способствует развитию гипогликемии.

Гиперинсулинемия с соответствующими внешними проявлениями (макросомия) наблюдается и при *гемолитической болезни плода*. Причина гиперинсулинемии в таких случаях остается неясной.

Женщины, у которых сахарный диабет во время беременности и родов хорошо компенсирован, обычно рожают детей практически нормальных роста и массы тела; неонатальная гипогликемия и другие осложнения (ранее считавшиеся неизбежными) в таких случаях менее вероятны (см. т. 1, гл. 47). При введении глюкозы детям с гипогликемией в этих случаях важно не переусердствовать, поскольку гипергликемия, вызывая резкий выброс инсулина, может спровоцировать новый приступ гипогликемии. При необходимости глюкозу вводят длительно со скоростью 4–8 мг/кг/мин, тщательно подбирая дозу для каждого ребенка. Крайне важно устранять гипергликемию у матери во время родов, так как это, приводя к гипергликемии у плода, способствует развитию у него гипогликемии при внезапном прекращении поступления глюкозы от матери. При гипогликемии, сохраняющейся или возникающей после 1-недельного возраста, необходимо выяснять ее причины (см. бокс 140.2).

Постоянная или рецидивирующая гипогликемия у новорожденных

Гиперинсулинизм

Гипогликемия у большинства детей с гиперинсулинизмом проявляется обычно в первые 18 мес. жизни, но иногда позднее. Гиперинсулинизм — самая частая причина постоянной гипогликемии в первые месяцы жизни. Дети с гиперинсулинизмом обычно рождаются крупными, что связано с анаболическим эффектом инсулина во внутриутробном периоде. Однако в таких случаях сахарный диабет у матери отсутствует. Концентрация инсулина на фоне гипогликемии оказывается несоразмерно высокой. При гипогликемии, не связанной с гиперинсулинизмом, концентрация инсулина в плазме должна быть меньше 5 мкЕД/мл, во всяком случае

не выше 10 мкЕД/мл, но при гиперинсулинизме она обычно превышает эти показатели. Некоторые авторы предлагают более строгие критерии и считают патологическим уже уровень инсулина выше 2 мкЕД/мл на фоне гипогликемии. Отношение инсулин (мкЕД/мл)/глюкоза (мг%), как правило, превышает 0,4; содержание кетоновых тел и свободных жирных кислот в плазме снижено. Гипогликемия у детей с макросомией может наблюдаться с первых дней жизни. Однако при меньшей степени гиперинсулинемии она проявляется лишь через несколько недель или месяцев, когда детей начинают кормить реже, особенно по ночам, и гиперинсулинемия препятствует мобилизации эндогенной глюкозы. Обычные симптомы — повышенный аппетит, требующий более частого кормления, фасцикуляции, дрожь и явные судороги. Гипогликемия развивается уже через 4–8 ч после кормления, т. е. быстрее, чем в других случаях (табл. 140.1 и 140.2). Для ее купирования приходится вводить экзогенную глюкозу в больших дозах (нередко больше 10–15 мг/кг/мин). Кетонемия или ацидоз отсутствуют. Содержание С-пептида и проинсулина в сыворотке крови на фоне гипогликемии повышено, что отличает гиперинсулинизм от искусственной гипогликемии, вызванной введением

◆ **Бокс 140.3.** Исследование проб крови, полученных во время гипогликемии и через 30 мин после введения глюкагона¹

Субстраты

Глюкоза
Свободные жирные кислоты
Кетоновые тела
Лактат

Мочевая кислота
Аммиак

Гормоны

Инсулин
Кортизол
Соматотропный
Т₃, ТТГ²

¹ Глюкагон 1 мг внутривенно или внутримышечно
² Определение до и после введения глюкагона. Повышение уровня глюкозы на 40 мг% и больше после введения глюкагона во время гипогликемии доказывает наличие гиперинсулинизма на фоне достаточных запасов гликогена в печени и сохранения активности ферментов гликолиза. Повышение уровня аммиака до 100–200 мкМ указывает на возможную активирующую мутацию гена *pat* тамаддегидрогеназы

Таблица 140.1

Гипогликемия у детей: клинические и лабораторные данные

Группа	Возраст в момент диагностики (мес.)	Глюкоза (мг%)	Инсулин (мкЕД/мл)	Время голодания до развития гипогликемии (ч)
Гиперинсулинемия (n = 12)				
Средняя величина	7,7	23,1	22,4	2,1
Стандартное отклонение	2,0	2,7	3,2	0,6
Гиперинсулинемии нет (n = 16)				
Средняя величина	41,8	36,1	5,8	18,2
Стандартное отклонение	7,3	2,4	0,9	2,9

Antunes J. D., Geffner M. E., Lippe B. M. et al. Childhood hypoglycemia: Differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes. *J Pediatr* 1990; 116: 105–8.

экзогенного инсулина. Пробы с толбутамидом или лейцином у грудных детей необязательны; гипогликемия неизбежно возникает уже через несколько часов после кормления, и в пробе крови, взятой в это время, можно одновременно определить содержание глюкозы, инсулина, кетоновых тел и свободных жирных кислот. Введение глюкагона на фоне гипогликемии значительно повышает уровень глюкозы в крови (не менее, чем на 40 мг%). Это свидетельствует о сохранности механизмов гликогенолиза и о том, что мобилизации глюкозы препятствует именно инсулин (боксы 140.3–140.5).

Диагностике гиперинсулинемии способствует определение концентрации ИФР-связывающего белка-1. Инсулин резко подавляет его секрецию, и при гипогликемии, связанной с гиперинсулинизмом, его уровень оказывается низким. При спонтанной гипогликемии или гипогликемии голодания (с кетонемией) уровень инсулина снижается, содержание этого белка повышено.

Эндогенный гиперинсулинизм следует отличать от *семейного и несемейного гиперинсулинизма у грудных детей, обусловленного диффузной гиперплазией β-клеток*, а также их очаговой гиперплазией и β-клеточными аденомами. Только по уровню инсулина в плазме разграничить эти состояния невозможно. В их основе лежат различные генетические нарушения в эндокринной части поджелудочной железы, приводящие к автономной секреции инсулина. Спонтанная или спровоцированная голоданием гипогликемия в таких случаях не сопровождается снижением его уровня (см. бокс 140.5; табл. 140.3). Современные клинические, биохимические и молекулярно-генетические подходы позволяют разделить врожденный гиперинсулинизм (ранее называвшийся незидио-

бластозом) на отдельные нозологические формы. Одна из форм врожденной хронической гиперинсулинемической гипогликемии наследуется как аутосомно-рецессивный признак и характеризуется тяжелым течением. В ее основе лежат мутации, нарушающие функцию K^+ -каналов в β-клетках поджелудочной железы (рис. 140.1). В норме глюкоза поступает в β-клетки с помощью независимого от инсулина транспортера GLUT-2. Под действием глюкокиназы она фосфорилируется, превращаясь в глюкозо-6-фосфат, и далее окисляется с образованием АТФ. Повышение молярного отношения АТФ/АДФ закрывает АТФ-чувствительные K^+ -каналы клеточной мембраны. Эти каналы состоят из двух субъединиц: $K_{IR}6.2$ (относящегося к семейству K^+ -каналов аномального выпрямления)

◆ **Бокс 140.4.** Диагностические критерии гиперинсулинизма (в пробах крови, полученных во время гипогликемии натощак: уровень глюкозы ниже 50 мг%)

1. Гиперинсулинемия (концентрация инсулина в плазме > 2 мЕД/мл)¹.
2. Сниженный уровень свободных жирных кислот в плазме ($< 1,5$ ммоль/л).
3. Гипокетонемия (концентрация β-гидроксibuтирата $< 2,0$ ммоль/л).
4. Повышенная реакция глюкозы на 1 мг внутривенно введенного глюкагона (повышение уровня глюкозы > 40 мг%).

¹ В зависимости от чувствительности метода определения.

Stanley C. A., Thomson P. S., Fingold D. N. et al. Hypoglycemia in Neonates and Infants in *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. / M. S. Grilms (ed.). – W. B. Saunders 2002. – P. 135–59.

Клинические особенности молекулярных дефектов при хроническом гиперинсулинизме с гипогликемией у грудных детей

Тип	Макросомия	Гипогликемия/ гиперинсулинемия	Семейный анамнез	Молекулярный дефект	Сопутствующие кли- нические, биохими- ческие или молеку- лярные нарушения	Реакция на медикамен- тозную терапию	Рекомендуемая опе- рация	Прогноз
Спорадиче- ская	При рож- дении	Умеренная/тяже- лая; начало в пер- вые дни и недели жизни	Отрица- тельный	? <i>SUR1/K_{IR}6.2</i>	Потеря гетерозигот- ности в микроадено- матозной ткани	Обычно плохая; реакция на сома- тостатин бывает лучше, чем на диазоксид	Частичная панкреатэк- томия, если на заморо- женных срезах обнару- жено скопление β-клет- ток с мелкими ядрами микроаденома. Субтотальная (более 95 %) панкреатэктомия, если на замороженных срезах обнаружена диффузная гиперплазия β-клеток с гигантскими ядрами	Благоприятный Сомнительный; у 50 % больных развивается са- харный диабет; у 33 % сохра- няется гипогли- кемия
Аутосомно- рецессивная	При рож- дении	Тяжелая; начало в первые дни и не- дели жизни	Положи- тельный	<i>SUR1/K_{IR}6.2</i>	В некоторых попу- ляциях близкород- ственные браки	Плохая	Субтотальная панкреа- тэктомия	Сомнительный
Аутосомно- доминантная	Редко	Умеренная; начало обычно после 6-ме- сячного возраста	Положи- тельный	Активирующая мутация гена глюкокиназы. В ряде случаев неизвестен	Нет	Очень хорошая или прекрасная	Операция обычно не требуется. Частичная панкреатэк- томия только при безу- спешности медикамен- тозной терапии	Благоприятный
Аутосомно- доминантная	Редко	Умеренная; начало обычно после 6-ме- сячного возраста	Положи- тельный	Активирующая мутация гена глутаматдеги- дрогеназы	Умеренная гиперам- ниемия	Очень хорошая или прекрасная	Операция обычно не требуется	Благоприятный
Синдром Беквита- Видемана	При рож- дении	Умеренная; само- произвольно исче- зает после 6-месяч- ного возраста	Отрица- тельный	Удвоение/им- принтинг участ- ка хромосомы 11p15.1	Макроглоссия, пу- почная грыжа, геми- гипертрофия	Хорошая	Не рекомендуется	Благоприятный в отношении гипогликемии; развиваются эмбриональные опухоли (не- фробластома)
Врожденные нарушения гликозили- рования	Редко	Умеренная; начало после 3-месячного возраста	Отрица- тельный	Недостаточность фосфоманнози- зомеразы	Гепатомегалия, рвота, упорный понос	Хорошая при до- бавлении к диете маннозы	Не рекомендуется	Благоприятный

◆ Бокс 140.5. Диагностика острой гипогликемии у детей

На фоне острых симптомов

1. Отбор проб крови до и через 30 мин после введения глюкагона.
2. По возможности быстрое получение пробы мочи и определение в ней уровня кетоновых тел. Их отсутствие подтверждает гиперинсулинемию или нарушение окисления жирных кислот, а присутствие заставляет заподозрить кетоз, гормональную недостаточность, врожденные дефекты метаболизма гликогена или недостаточность ферментов глюконеогенеза.
3. Определение уровня глюкозы в исходной пробе крови. При подтверждении гипогликемии необходимо исследовать содержание гормонов и субстратов, перечисленных в боксе 140.3.
4. Возрастание уровня глюкозы после введения глюкагона более чем на 40 мг% свидетельствует о гиперинсулинемии.
5. Уровень инсулина выше 5 мкЕД/мл (на фоне подтвержденной гипогликемии) говорит о гиперинсулинемии; если он выше 100 мкЕД/мл, следует заподозрить искусственную гиперинсулинемию (инъекцию экзогенного инсулина). Больного следует госпитализировать для правильного проведения пробы с голоданием.
6. Уровень кортизола ниже 10 мкг% и/или уровень гормона роста ниже 5 нг/мл свидетельствует о надпочечниковой и/или гипофизарной недостаточности. Больного следует госпитализировать для исследования гормонов и проведения КТ или МРТ.

Подозрение на гипогликемию в анамнезе; острые симптомы отсутствуют

1. Тщательное выяснение зависимости появления симптомов от времени кормления и характера пищи (учитывая возраст больного). Исключение возможности алкогольного или лекарственного отравления. Проверка вероятности введения инсулина и повышенной потребности в соли. Оценка скорости роста и возможности внутричерепной патологии.
2. Тщательное определение величины печени (гепатомегалия указывает на возможность гликогенозов и нарушение глюконеогенеза). Оценка пигментации (первичная надпочечниковая недостаточность). Определение роста и неврологическое исследование (патология гипофиза).
3. Госпитализация для проведения диагностических проб:
 - а) проба с 24-часовым голоданием (под тщательным наблюдением). При возникновении симптомов — см. пункты 1–4 раздела «На фоне острых симптомов»;
 - б) исследование функций гипофиза и надпочечников с помощью гипогликемической пробы с аргинином и инсулином.
4. Биопсия печени; гистологическое исследование и определение активности ферментов (по показаниям).
5. При подозрении на реактивную гипогликемию (демпинг-синдром и т. п.) проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе (1,75 г/кг, максимум 75 г).

и тесно связанного с ним регуляторного компонента — рецептора сульфанилмочевины (SUR). В норме АТФ-чувствительные K^+ -каналы открыты, но при повышении внутриклеточной концентрации АТФ они закрываются и в клетках накапливаются калий. Клеточная мембрана деполяризуется, открываются потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, и поступающий в клетку кальций стимулирует экзотоз (секрецию) инсулина. Гены *SUR* и *K_{IR}6.2* располагаются близко друг к другу на коротком плече хромосомы 11 (там же, где локализован ген инсулина). Мутации, инактивирующие ген *SUR* (или, реже, ген *K_{IR}6.2*) препятствуют открытию K^+ -каналов. Когда они закрыты, клеточная мембрана остается деполяризованной, кальций непрерывно поступает в клетку, стимулируя постоянную секрецию инсулина. Описана и более легкая доминантная форма таких дефектов. К закрытию K^+ -

каналов (вследствие чрезмерной продукции АТФ) и, соответственно, к гиперинсулинизму приводит также активирующая мутация гена глюкокиназы. Напротив, инактивирующие мутации этого гена обуславливают недостаточную секрецию инсулина и лежат в основе юношеского инсулиннезависимого сахарного диабета (MODY) (см. гл. 179).

Семейные формы хронического гиперинсулинизма встречаются чаще у арабов и евреев-ашкенази, среди которых их распространенность достигает 1:2500, тогда как общая их частота в мире составляет 1:50 000. Такие *аутосомно-рецессивные формы* заболевания проявляются, как правило, сразу после рождения; масса тела новорожденных превышает 4 кг, и уже в первые часы или дни жизни отмечается тяжелая приступообразная или постоянная гипогликемия. Вливаниями глюкозы (даже со скоростью 15–20 мг/кг/мин) или с помощью частого

Клинические проявления и дифференциальная диагностика гипогликемии у детей

Состояние	Гипогликемия	Кетоны или восстанавливающие сахара в моче	Гепатомегалия	Сыворотка		Влияние 24–36-часового голодания на уровень в плазме					Реакция гликемии на глюкагон		Реакция гликемии на инфузию	
				Липиды	Мочевая кислота	Глюкоза	Инсулин	Кетоны	Аланин	Лактат	Натощак	После еды	Аланин	Глицерин
Норма	0	0	0	Норма	Норма	↓	↓	↑	↓	Норма	↑	↓	↑	↑
Гиперинсулинемия	Рецидивы, тяжелая	0	0	Норма или ↑	Норма	↓↓	↑↑	↓↓	Норма	Норма	↑	↓	↑	↑
Гипогликемия голодания с кетозом	Тяжелая при пропуске кормления	Кетонурия +++	0	Норма	Норма	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Норма	↑	↓↓	↑	↑
Дефекты окисления жирных кислот	Тяжелая при пропуске кормления	Отсутствуют	От 0 до + Аномальные результаты печеночных проб	Изменены	↑	Проба противопоказана					↑	↓	Проба не показана	
Гипопитуитаризм	Умеренная при пропуске кормления	Кетонурия ++	0	Норма	Норма	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Норма	↑	↓↓	↑	↑
Надпочечниковая недостаточность	Тяжелая при пропуске кормления	Кетонурия ++	0	Норма	Норма	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Норма	↑	↓↓	↑	↑
Недостаточность ферментов														
Глюкозо-6-фосфатазы	Тяжелая, постоянная	Кетонурия +++	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	0	0–↓↓	0	0
Амилло-1,6-глюкозидазы	Умеренная при голодании	Кетонурия ++	++	Норма	Норма	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Норма	↑	0–↓↓	↑	↑
Фосфорилазы	Легкая — умеренная	Кетонурия ++	+	Норма	Норма	↓	↓	↑↑	↓↓	Норма	0–↑	0–↓↓	↑	↑
Фруктозо-1,6-дифосфатазы	Тяжелая при голодании	Кетонурия +++	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑	0–↓↓	↓	↓
Галактоземия	После молока или молочных продуктов	0 кетоновых тел +	+++	Норма	Норма	↓	↓	↑	↓	Норма	↑	0–↓↓	↑	↑
Непереносимость фруктозы	После фруктозы	0 кетоновых тел +	+++	Норма	Норма	↓	↓	↑	↓	Норма	↑	0–↓↓	↑	↑

Примечание: 0 — отсутствие; ↑ или ↓ — соответственно некоторое повышение или снижение; ↑↑ или ↓↓ — резкое повышение или снижение. Подробнее см. текст.

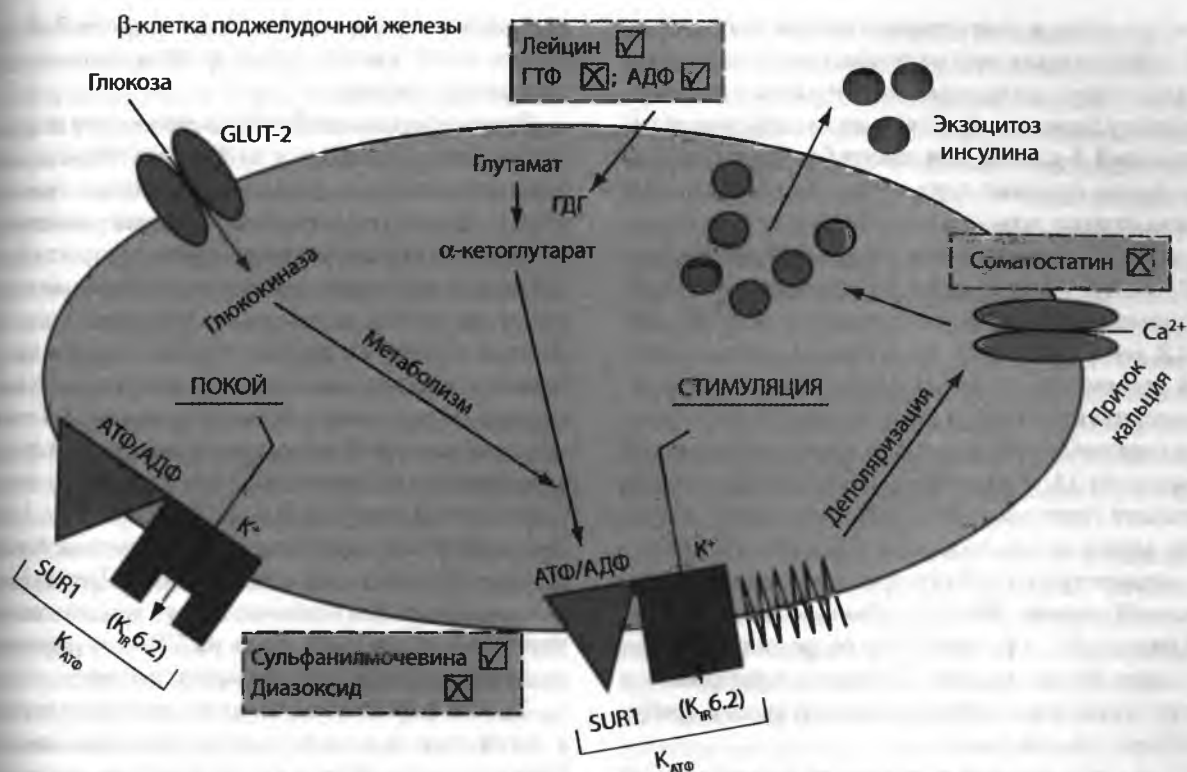


Рис. 140.1. Схема β -клетки поджелудочной железы и некоторых этапов секреции инсулина. Расположенные в клеточной мембране АТФ-зависимые калиевые каналы ($K_{ATФ}$) состоят из двух субъединиц: рецептора сульфаниламочевины (SUR) и собственно калиевого канала аномального выпрямления (K_{IR}). В покое отношение АТФ/АДФ удерживает $K_{ATФ}$ в открытом состоянии, обеспечивая отток K^+ из клетки. Глюкоза (при повышении ее концентрации в крови) проникает в β -клетку с помощью GLUT-2. Этот процесс не зависит от инсулина. Под действием глюкокиназы поступившая в клетку глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат, в ходе дальнейшего метаболизма которого высвобождается энергия. Возрастающее отношение АТФ/АДФ закрывает $K_{ATФ}$, препятствуя оттоку K^+ из клетки, а повышение его концентрации приводит к деполаризации клеточной мембраны и открытию Ca^{2+} -каналов. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} стимулирует секрецию (экзоцитоз) инсулина. Сульфаниламочевинные препараты, взаимодействуя с SUR, закрывают $K_{ATФ}$ и тем самым стимулируют секрецию инсулина. Диазоксид препятствует закрытию $K_{ATФ}$. Соматостатин же и его аналог октреотид тормозят секрецию инсулина, препятствуя притоку Ca^{2+} в клетку. Аутосомно-рецессивные формы хронического гиперинсулинизма у детей обусловлены мутациями генов SUR или K_{IR} , исключая возможность открытия $K_{ATФ}$. Аутосомно-доминантный хронический гиперинсулинизм связан с активирующей мутацией гена глюкокиназы. Аминокислота лейцин также стимулирует секрецию инсулина за счет закрытия $K_{ATФ}$. Глутаматдегидрогеназа (ГДГ) ускоряет метаболизм лейцина, и при повышенной активности этого фермента в поджелудочной железе развивается гиперинсулинемия с гипогликемией и сопутствующей гипераммониемией. Крестик — угнетение; галочка — стимуляция

кормления нормогликемию поддержать не удастся. Не устраняет гипогликемию и диазоксид, который должен открывать АТФ-зависимые K^+ -каналы (см. рис. 140.1). Соматостатин, который также открывает эти каналы и препятствует притоку кальция в клетку, частично эффективен примерно в 50% случаев (см. рис. 140.1). Иногда помогают блокаторы Ca^{2+} -каналов. При неэффективности всех этих средств настоятельно рекомендуется панкреатэктомия с целью профилактики отдаленных не-

врологических последствий. При КТ и МРТ перед операцией иногда обнаруживают изолированную аденому поджелудочной железы, что позволяет локально ее резецировать. Внутриоперационное УЗИ также способствует выявлению маленькой непальпируемой аденомы, позволяя ограничить объем операции. Аденомы часто обнаруживаются в позднем грудном или раннем детском возрасте. Отличить очаговые изменения от диффузных можно с помощью чреспеченочной катетеризации

воротной вены и селективного отбора проб венозной крови, оттекающей от поджелудочной железы, с определением концентрации инсулина в них. При гиперинсулинизме, обусловленном диффузной гиперплазией β -клеток, они имеют большие размеры и необычно крупные ядра, тогда как при очаговых аденоматозных изменениях обнаруживаются мелкие клетки с нормальными ядрами. Мутации гена *SUR1* имеют место в обоих случаях, но при очаговых изменениях, помимо мутаций гена *SUR1* или *K_{IR}6.2*, расположенных на коротком плече отцовской хромосомы 11, наблюдается случайная потеря импринтированного ростиингибирующего гена, расположенного на коротком плече материнской хромосомы 11. Удаление аденоматозных очагов устраняет гипогликемию; рецидивы наблюдаются очень редко. Если локальная резекция невозможна, рекомендуется субтотальная резекция поджелудочной железы (80–90% объема). При диффузной гиперплазии β -клеток эта операция не всегда устраняет гипогликемию. Позднее же развивается гипергликемия или явный сахарный диабет, требующий инсулинотерапии.

Если гипогликемия сохраняется и ее не удается устранить медикаментозными средствами (соматостатином или диазоксидом), приходится прибегать к резекции оставшейся части поджелудочной железы.

Операцию должен проводить опытный хирург-педиатр в клинике, располагающей всеми возможностями современной диагностики, а также пред- и послеоперационного ведения больных. Подобно тому, что наблюдается при синдроме Беквита–Видемана, эффект медикаментозного лечения иногда наступает лишь через много месяцев.

Если гипогликемия впервые проявляется в возрасте 3–6 мес. или позже, медикаментозную терапию (соматостатин, диазоксид) в сочетании с частым кормлением больного следует продолжать не менее 2–4 нед. При безуспешности такого лечения или появлении побочных эффектов необходимо обратиться к хирургу. Сообщалось, что при врожденном хроническом гиперинсулинизме некоторого успеха можно добиться с помощью октреотида (длительно действующего аналога соматостатина). Большинство случаев врожденного хронического гиперинсулинизма спорадические. При семейных же формах генетическое консультирование должно исходить из аутосомно-рецессивного пути их наследования. Однако дети с ги-

погликемией, проявляющейся в возрасте 3–6 мес., скорее всего, имеют другие формы хронического гиперинсулинизма.

Вторая форма семейного хронического гиперинсулинизма наследуется *аутосомно-доминантно*. Симптомы в этих случаях менее тяжелые, гипогликемия обычно (но не всегда) впервые развивается лишь после прекращения грудного вскармливания (в среднем в годовалом возрасте). Макросомия при рождении наблюдается редко, и больные, как правило, отвечают на диазоксид. При частом потреблении пищи первые симптомы могут проявляться гораздо позже, даже в 30-летнем возрасте. Генетическая основа этой аутосомно-доминантной формы заболевания не выяснена. Она не всегда связана с мутациями генов *K_{IR}6.2/SUR*. Возможно, имеет место аутосомно-доминантно наследуемая активирующая мутация гена глюкокиназы. При положительном семейном анамнезе генетическое консультирование должно исходить из 50%-й вероятности появления следующего больного ребенка.

Третья форма хронического гиперинсулинизма у детей сопровождается *легкой гипераммониемией*. Обычно такие случаи спорадические, но иногда эта форма наследуется, причем скорее доминантно, чем аутосомно-рецессивно. Диета и диазоксид, как правило, устраняют симптомы, но подчас приходится прибегать к панкреатэктомии. Связь гиперинсулинизма с гипераммониемией объясняется наследственной или приобретенной активирующей мутацией гена глутаматдегидрогеназы. Это ускоряет окисление глутамата в β -клетках, приводя к повышению концентрации АТФ, отношения АТФ/АДФ и, следовательно, к закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов, деполяризации мембраны, притоку кальция и усилению секреции инсулина (см. рис. 140.1). В печени усиленное окисление глутамата в β -кетоглутарат приводит к образованию аммиака и препятствует превращению глутамата в *N*-ацетилглутамат, который необходим для активации карбамоилфосфатсинтетазы и нейтрализации аммиака в цикле мочевины. Уровень аммиака невысок (100–200 мкМ/л) и не вызывает нарушений ЦНС, характерных для других состояний, сопровождающихся гипераммониемией. Стимулятор секреции инсулина лейцин аллостерически активирует глутаматдегидрогеназу. Поэтому одной из форм синдрома гиперинсулинемии-гипераммониемии может быть *лейцинчувствительная гипогликемия*. Лейцин может способствовать так-

же клиническому проявлению легких нарушений АТФ-зависимых K^+ -каналов.

Гиперинсулинемическая гипогликемия наблюдается и примерно у 50% больных с синдромом Беквита–Видемана (см. т. 1, гл. 47). Этот синдром характеризуется грыжей пупочного канатика, гигантизмом, макроглоссией, микроцефалией и спланхномегалией. Отмечается расщепленная мочка уха и гемигипертрофия. Гиперинсулинемия связана с диффузной гиперплазией островковых клеток поджелудочной железы. Диагностические и лечебные мероприятия в данном случае не отличаются от описанных выше, хотя микроцефалия и задержка развития головного мозга, по-видимому, не зависят от гипогликемии. Больные с этим синдромом предрасположены к нефробластому, гепатобластому, раку надпочечников и рабдомиосаркоме. Ускорение роста связано со структурными перестройками хромосомы 11 (p15.5) вблизи локализации генов инсулина, *SUR*, *K_{IR}6.2* и ИФР-2. Клинические особенности и характер наследования зависят от удвоения этого участка и геномного импринтинга дефекта или отсутствия копии материнского гена. Гипогликемия требует длительного медикаментозного лечения, а иногда и хирургической операции.

Гиперинсулинизм с гипогликемией может быть и одной из форм врожденного нарушения гликозилирования белков, которое проявляется не только неврологическими симптомами, но и гепатомегалией, упорным поносом, энтеропатией с потерей белка и гипогликемией (см. п. 135.6). Эти состояния нередко остаются недиагностированными. Одно из них обусловлено недостаточностью маннозофосфатизомеразы и купируется приемом маннозы по 0,17 г/кг 6 раз в сутки.

После годовалого возраста гиперинсулинизм встречается редко. Он может возобновиться через несколько лет, когда у больных формируется островковоклеточная аденома поджелудочной железы. Существование такой опухоли следует подозревать при гипогликемии у любого ребенка старше 5 лет. Диагностические мероприятия перечислены в табл. 140.3 и боксе 140.5. Гипогликемию обычно провоцирует голодание в течение 24–36 ч. Гиперинсулинемия на этом фоне подтверждает диагноз, если, конечно, исключено введение инсулина извне (синдром Мюнхгаузена). Иногда приходится проводить провокационные пробы. Одновременное определение С-пептида позволяет от-

личить экзогенный инсулин от эндогенного. Если уровень С-пептида повышен, причиной гипогликемии является гиперсекреция инсулина. Низкая концентрация С-пептида на фоне гиперинсулинизма свидетельствует о введении экзогенного инсулина (возможно, как форма жестокого обращения с ребенком). Островковоклеточные опухоли в этом возрасте лечатся хирургически. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать множественную эндокринную неоплазию (МЭН) типа I (синдром Вермера). В редких случаях причиной гипогликемии служат антитела к инсулиновым рецепторам, имитирующие эффект инсулина. Некоторые опухоли секретируют ИФР, который также может взаимодействовать с рецепторами инсулина, стимулируя утилизацию глюкозы.

В редких случаях тяжелая гиперинсулинемическая гипогликемия развивается через 15–20 мин после умеренной непродолжительной нагрузки (в норме уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови при этом не меняется). Эту форму гиперинсулинизма относят на счет повышенной чувствительности β -клеток к пирувату, который при физической нагрузке образуется в больших количествах.

Эндокринная недостаточность

Гипогликемия обычно сопровождается надпочечниковую недостаточность с сопутствующим дефицитом гормона роста или без него (см. гл. 147 и 165). При пангипопитуитаризме и изолированном дефиците АКТГ и/или гормона роста частота гипогликемии достигает 20%. У новорожденных именно гипогликемия может быть основным проявлением гипопитуитаризма. На сопутствующий дефицит гонадотропинов у мальчиков указывает микропения. При гипопитуитаризме у новорожденных часто имеет место своеобразная форма гепатита и синдром *септооптической дисплазии*. Диагностическими признаками врожденной гиперплазии коры надпочечников (связанной с недостаточностью ферментов синтеза кортизола), кровоизлияния в надпочечники или их врожденного отсутствия служат нарушения электролитного обмена (гипонатриемия и гиперкалиемия) или наружные половые органы промежуточного типа (см. гл. 166). В более старшем возрасте на дефицит гормона роста указывает отставание ребенка в росте. Гиперпигментация свидетельствует о первичной надпочечниковой недостаточности с увеличением уровня АКТГ или о нечувствительности коры надпочечников к АКТГ

из-за дефекта соответствующих рецепторов. Следует помнить, что первичной надпочечниковой недостаточности у детей часто сопутствуют гипопаратиреоз (гипокальциемия) и другие эндокринные заболевания, а также хронический генерализованный гранулематозный кандидоз. У старших детей при дифференциальной диагностике первичной надпочечниковой недостаточности нельзя забывать о адренолейкодистрофии (см. п. 134.2).

Причиной гипогликемии у больных с дефицитом кортизола и гормона роста может быть снижение активности ферментов глюконеогенеза, повышение утилизации глюкозы (из-за отсутствия противодействия эффекту инсулина) или недостаточное поступление в кровь эндогенных субстратов глюконеогенеза (аланина и лактата) с компенсаторным усилением распада жира и кетогенеза. Снижение уровня субстратов глюконеогенеза при дефиците этих гормонов проявляется синдромом гипогликемии голодания (с кетонемией). Поэтому при обследовании ребенка с гипогликемией необходимо исключить дефицит АКТГ, кортизола и гормона роста, а если таковой будет обнаружен, проводить соответствующую заместительную гормональную терапию.

Гипогликемия теоретически могла бы быть следствием *дефицита адреналина*. У некоторых больных со спонтанной или инсулиновой гипогликемией действительно снижена экскреция адреналина с мочой. В таких случаях гипогликемия не сопровождается бледностью и тахикардией, что говорит о нарушении в системе гипоталамус–автономная нервная система–мозговое вещество надпочечников. Однако против причинной роли дефицита катехоламинов свидетельствует отсутствие гипогликемии у больных, перенесших двустороннюю адреналэктомию (если они получают заместительные дозы глюкокортикоидов), а также тот факт, что инсулиновая гипогликемия сопровождается снижением экскреции адреналина и у здоровых людей. Во многих случаях гипогликемия со сниженной экскрецией адреналина оказывается гипогликемией голодания (с кетозом).

Наконец, в очень редких случаях гипогликемия у детей бывает следствием дефицита глюкагона.

Нехватка субстратов

Гипогликемия голодания (с кетозом). Это наиболее частая форма гипогликемии у детей. Она проявляется обычно в возрасте между 1,5 и 5 года-

ми и самопроизвольно исчезает к 8–9 годам. Приступы гипогликемии, как правило, развиваются на фоне интеркуррентных заболеваний, когда дети мало едят. Классическим примером служат утренние судороги или коматозное состояние у детей, пропустивших накануне ужин, а также в тех случаях, когда родители встают поздно и период ночного голодания у ребенка затягивается.

Гипогликемия в таких случаях сопровождается кетонурией и кетонемией. Уровень инсулина в плазме не превышает 5–10 мкЕД/мл, что исключает гиперинсулинизм. Проба с кетогенной диетой больше не применяется, так как в подозрительных случаях приступ можно спровоцировать одним только голоданием в течение 12–18 ч. У здоровых детей соответствующего возраста гипогликемия развивается не раньше, чем через 36 ч голодания.

Концентрация аланина в плазме натощак снижена, а при длительном голодании уменьшается еще больше. Аланин — единственная аминокислота, уровень которой у таких детей оказывается значительно ниже нормы. Внутривенное введение аланина (250 мг/кг) быстро повышает концентрацию глюкозы в крови, практически не изменяя содержания лактата или пирувата. Это доказывает сохранность реакций глюконеогенеза и свидетельствует о том, что причина гипогликемии заключается именно в недостатке субстрата. Гликогенолиз также не нарушен, поскольку введение глюкагона после еды вызывает нормальный прирост уровня глюкозы в крови. Содержание гормонов, противодействующих гипогликемии, повышено, а уровень инсулина, соответственно, снижен.

Причиной гипогликемии голодания может быть нарушение любого этапа катаболизма белка, окислительного дезаминирования аминокислот, переаминирования, синтеза аланина или его выделения мышцами. Больные дети зачастую ниже по росту своих сверстников, и в их анамнезе отмечается транзиторная гипогликемия новорожденных. В период возрастания потребностей в глюкозе (на единицу массы тела) любое снижение мышечной массы может ограничивать поступление аминокислотных субстратов глюконеогенеза в печень. Усиленная продукция кетоновых тел при этом отражает попытку «переключения» на другие источники энергии. Дети с такой патологией хуже других выдерживают голодание. Даже здоровые дети выдерживают голодание хуже взрослых, но признаки гипогликемии у них возникают не через

12–18 ч (как при гипогликемии голодания), а лишь через 30–36 ч. Дефицит субстратов глюконеогенеза может существовать уже при рождении, но проявляется обычно только при удлинении интервалов между кормлением. Спонтанная ремиссия, наблюдаемая у больных в 8–9-летнем возрасте, объясняется, вероятно, увеличением мышечной массы и возрастным снижением потребностей в глюкозе на единицу массы тела. В патогенезе гипогликемии голодания может играть роль и снижение секреции адреналина вследствие незрелости автономной нервной системы. В редких случаях причиной такой гипогликемии являются врожденные дефекты метаболизма жирных кислот. Но, как правило, гипогликемия при нарушении окисления жирных кислот характеризуется отсутствием кетоновых тел в моче.

Пока гипогликемия с кетонемией не исчезнет спонтанно, детей следует часто кормить, используя диету с высоким содержанием белка и углеводов. Во время интеркуррентных заболеваний ребенка родители должны проверять его мочу на присутствие кетоновых тел, появление которых на несколько часов предшествует приступу гипогликемии. При обнаружении кетонов следует дать ребенку сладкое питье, а если он отказывается, провести короткий курс кортикостероидной терапии или госпитализировать его для внутривенного введения глюкозы.

Болезнь кленового сиропа (см. п. 133.6). Приступы гипогликемии при голодании в этих случаях объясняли высоким уровнем лейцина, но в настоящее время известно, что их причиной является снижение образования аланина.

Гликогенозы (см. п. 135.1)

Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз типа I). Дети с этим дефектом обычно хорошо переносят хроническую гипогликемию. Классические симптомы отсутствуют даже при уровне глюкозы в крови 20–50 мг%, что отражает, по-видимому, адаптацию ЦНС к альтернативному источнику энергии (кетоновым телам).

Без лечения у таких детей отмечается задержка роста и умственная отсталость. Продолжительность жизни снижена. Постоянное кормление через назогастральный зонд уменьшает частоту и тяжесть приступов гипогликемии и тем самым устраняет вторичные гормональные сдвиги, которые, по-видимому, ответственны за нарушения

метаболизма. Непрерывное кормление через зонд можно проводить только по ночам, а днем ограничиться обычным кормлением через каждые 3–4 ч. Калорийность диеты должна на 60–70% обеспечиваться углеводами (без фруктозы и галактозы), на 12–15% — белком и на 15–25% — жирами. Ночное кормление через тонкий назогастральный зонд (вводимый самим больным или родителями), снабженный небольшим насосом, осуществляют непрерывно в течение 8–12 ч; ночная потребность в калориях составляет примерно $\frac{1}{3}$ от дневной. В одной из коммерческих смесей для ночного кормления 89% калорий приходится на глюкозу и состоящие из глюкозы олигосахариды, 1,8% — на сафлоровое масло и 9,2% — на кристаллические аминокислоты (Vivonex, Eaton Laboratories). Целесообразно использовать для ночного кормления и кукурузный крахмал. Транзиторная ночная гипогликемия предотвращается не полностью. Поэтому риск нарушения функций почечных клубочков и образования аденом печени сохраняется. Перспектива полного излечения связана с трансплантацией печени.

Недостаточность амило-1,6-глюкозидазы (гликогеноз типа III). См. гл. 135.

Недостаточность печеночной фосфорилазы (гликогеноз типа VI) (см. также гл. 135). К недостаточности печеночной фосфорилазы приводят дефекты любого этапа ее активации. Это сопровождается гепатомегалией, накоплением большого количества гликогена в печени, задержкой роста и, иногда, симптомами гипогликемии. Приступы гипогликемии обычно предотвращаются диетой с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов.

Недостаточность гликогенсинтетазы (см. также гл. 135). Нарушения синтеза гликогена встречаются крайне редко. В этих случаях отмечается гипогликемия и гиперкетонемия натощак, а после еды возникает гипергликемия и глюкозурия. Во время гипогликемии уровень контррегуляторных гормонов, в том числе катехоламинов, возрастает или остается нормальным, а содержание инсулина, соответственно, снижается. Печень не увеличена. Богатая белком диета и частый прием пищи резко улучшают клиническое состояние больных и ускоряют их рост. Недостаточность гликогенсинтетазы напоминает синдромом гипогликемии голодания и должна учитываться при его дифференциальной диагностике.

Нарушения глюконеогенеза

Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы (см. п. 135.3). При недостаточности этого фермента глюконеогенез из всех предшественников блокируется на стадии превращения фруктозо-1,6-дифосфата. Введение субстратов глюконеогенеза вызывает лактатацидоз и не повышает уровень глюкозы в крови. Угнетение гликогенолиза провоцирует острый приступ гипогликемии. Гликогенолиз сохраняется, и введение глюкагона больным в сытом (но не голодном) состоянии сопровождается нормальным приростом гликемии. Поэтому гипогликемия развивается у больных только в периоды голодания или интеркуррентных заболеваний. Пока печень сохраняет запасы гликогена, гипогликемия отсутствует. В семейном анамнезе могут отмечаться случаи гибели грудных детей с признаками метаболического ацидоза.

Клиническая картина напоминает гликогеноз типа I. Гепатомегалия при недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы отражает накопление в печени не гликогена, а жира. Отмечаются лактатацидоз, кетонемия, гиперлиппротеидемия и гиперурикемия, в патогенезе которых играет роль низкий уровень инсулина и высокое содержание контррегуляторных гормонов, связанное с тяжестью и длительностью гипогликемии. Лечение сводится к диете, содержащей большое количество углеводов (56%; без фруктозы, которая в данных условиях не утилизируется), малое количество белка (12%) и нормальное количество жиров (32%). Такая диета обеспечивает нормальный рост и развитие ребенка. Используют также ночное кормление через назогастральный зонд, как при гликогенозе типа I. Во избежание тяжелых приступов гипогликемии, провоцируемых рвотой на фоне интеркуррентных заболеваний, необходимо вводить глюкозу (внутривенно).

Нарушения окисления жирных кислот (см. также гл. 134). Важную роль окисления жирных кислот в поддержании нормогликемии иллюстрирует развитие гипогликемии (без кетоза) натошак при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма этих кислот.

К нарушению метаболизма карнитина и жирных кислот приводит врожденная недостаточность различных ферментов. Тяжелая форма гипогликемии голодания с гепатомегалией, кардиомиопатией и снижением мышечного тонуса относительно часто встречается при недостаточности ацил-КоА-де-

гидрогеназы длинно- и среднецепочечных жирных кислот. Уровень карнитина в плазме в этих случаях снижен, кетоновые тела в моче отсутствуют, но экскреция дикарбоновых кислот с мочой повышена. Клинические проявления при *недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы* сходны с синдромом Рейе; больные при голодании часто впадают в кому и погибают от остановки дыхания и кровообращения (как при синдроме внезапной детской смертности). Тяжелая гипогликемия и метаболический ацидоз без кетонемии развиваются также при множественной недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназ. Кроме того, для таких больных характерны мышечная гипотония, судороги и едкий запах тела. Прогноз для жизни зависит от тяжести ферментативного дефекта. Диагноз устанавливают на основании результатов определения активности ферментов в биоптатах печени или в культуре фибробластов. Масс-спектрометрический анализ крови (даже ее пятна на фильтровальной бумаге) способствует выявлению дефекта при массовом обследовании новорожденных. Частота этой патологии достигает 1:10 000–15 000 новорожденных. Разработаны и молекулярные методы диагностики. Частое кормление и добавки карнитина могут спасти жизнь больным.

Нарушение обмена жирных кислот лежит и в основе гипогликемии натошак, характерной для ямайской рвотной болезни и отравления атрактилозидом и вальпроатом. Причиной *ямайской рвотной болезни* являются незрелые плоды *Blighia sapida*, которые содержат водорастворимый токсин гипоглицин, вызывающий рвоту, угнетение ЦНС и тяжелую гипогликемию. Последняя обусловлена нарушением метаболизма ацил-КоА и карнитина и вторичным торможением глюконеогенеза. Эта болезнь встречается почти исключительно на Ямайке, где бедное население употребляет в пищу плоды *Blighia sapida*. Зрелые плоды этого растения не содержат гипоглицин. *Атрактилозид* ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях, препятствуя транслокации АТФ через митохондриальную мембрану. Атрактилозид содержится в растении *Atractylis gummifera*, произрастающем в бассейнах рек Средиземноморья. Потребление этого чертополоха в пищу приводит к гипогликемии и синдрому, сходному с ямайской рвотной болезнью. Противосудорожное средство *вальпроат* обладает побочными эффектами (в основном, у маленьких детей), включая Рейе-подобный синдром,

снижение уровня карнитина в сыворотке и предрасположенность к гипогликемии натошак. При всех этих состояниях гипогликемия *не сопровождается кетонурией*.

Острая алкогольная интоксикация. При окислении этанола в печени изменяется отношение НАДФ/НАД, контролирующее некоторые стадии глюконеогенеза. На фоне истощения запасов гликогена при голодании или гликогенозе торможение глюконеогенеза приводит к гипогликемии. У маленьких детей, оставленных на некоторое время без еды, даже небольшие количества алкоголя вызывают гипогликемию. Она быстро устраняется внутривенным введением глюкозы, о чем всегда следует помнить, обследуя ребенка с судорогами или находящегося в коме. Возможность алкогольного отравления ребенка особенно велика, если у родителей накануне была вечеринка. Тщательный сбор анамнеза позволяет установить диагноз и избежать ненужной госпитализации и сложных исследований.

Отравление салицилатами (см. также т. 1, п. 67.5). При отравлении салицилатами у детей может развиться как гипер-, так и гипогликемия. В основе гипогликемии в таких случаях лежит стимуляция секреции инсулина и, возможно, нарушение процессов глюконеогенеза. Дети грудного возраста особенно чувствительны к салицилатам. Необходимо определять уровень глюкозы и при обнаружении гипогликемии вводить внутривенно глюкозу. Иногда возникает и кетонемия.

Недостаточность фосфоенолпируваткарбокскиназы. Этот фермент катализирует скорость-лимитирующий этап глюконеогенеза, и его недостаточность характеризуется тяжелой гипогликемией натошак, которая может проявляться в первые сутки после рождения. Введение аланина не повышает уровень глюкозы в крови. Обнаруживается жировая инфильтрация печени, почек, миокарда и других органов, а также атрофия зрительных нервов и зрительной коры. Уровень лактата и пирувата в плазме может оставаться нормальными, но иногда развивается легкий ацидоз. Жировая инфильтрация органов обусловлена усиленным образованием ацетил-КоА, который используется для синтеза жирных кислот. Окончательный диагноз этого редкого дефекта возможен лишь при определении активности фермента в биоптатах печени. Синтез и распад гликогена сохраняются, и поэтому лечение сводится к исключению длительных пе-

риодов голодания и диете с высоким содержанием углеводов.

Недостаточность пируваткарбоксилазы (см. гл. 135). В этих случаях поражается преимущественно ЦНС (подострый некротический энцефаломиелит), а в крови возрастает уровень лактата и пирувата. Гипогликемия — не самый яркий симптом, поскольку нарушается глюконеогенез только из аланина, а не из субстратов, вступающих в процесс, минуя этап, катализируемый пируваткарбоксилазой. Так как утилизация аланина и лактата через пируват невозможна, эти субстраты накапливаются в крови, а во время голодания развивается умеренная гипогликемия. Больные погибают главным образом от прогрессирующего поражения ЦНС.

Другие ферментативные дефекты

Галактоземия (недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы). См. гл. 135.

Непереносимость фруктозы (недостаточность фруктозо-1-фосфатальдолазы) (см. гл. 135). При недостаточности этого фермента блокируется не только глюконеогенез на соответствующем этапе, но и гликогенолиз, поскольку накапливающийся фруктозо-1-фосфат угнетает фосфорилазу. В результате развивается острая гипогликемия. Больные обычно сами привыкают исключать фруктозу из своего рациона.

Дефекты транспортеров глюкозы

Дефицит GLUT-1. В двух случаях у грудных детей во время судорог была обнаружена низкая концентрация глюкозы в СМЖ на фоне нормального ее уровня в плазме. Содержание лактата в СМЖ также было снижено, что указывало на торможение гликолиза, а не на бактериальную инфекцию, которая характеризуется повышением концентрации лактата в СМЖ. Выявление дефекта транспортера глюкозы в эритроцитах позволило считать, что аналогичное нарушение имеет место и в головном мозге. Кетогенная диета ослабляла судороги, обеспечивая мозг альтернативными источниками энергии.

Дефицит GLUT-2. У детей с гепатомегалией, непереносимостью галактозы и нарушением функции почечных канальцев (*синдром Фанкони-Биккеля*) обнаружен дефицит переносчика глюкозы через плазматические мембраны GLUT-2. Этот транспортер экспрессируется не только в печени и почечных канальцах, но и в β -клетках поджелудочной железы. Клинические проявления обуслов-

лены нарушением выхода глюкозы из печени и ее канальцевой реабсорбции в почках, а также фосфатурией и аминокацидурией, характерными для синдрома Фанкони.

Системные заболевания. Гипогликемией сопровождается целый ряд системных заболеваний у детей. Она часто развивается при сепсисе новорожденных, что связано, вероятно, с недостаточным питанием и нарушением глюконеогенеза. Тот же механизм может лежать в основе гипогликемии при истощении или нарушении процессов всасывания в ЖКТ. Повышенная вязкость крови (гематокрит крови из центральной вены 65% и выше) у грудных детей сопровождается гипогликемией не менее чем в 10–15% случаев. Гиперинсулинемическая гипогликемия характерна для малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*. Механизмы развития гипогликемии при сердечной и почечной недостаточности остаются неясными. У детей, перенесших фундопликацию (операция Ниссена), часто проводимую для устранения желудочно-пищеводного рефлюкса, нередко развивается демпинг-синдром с гипогликемией. В таких случаях уровень глюкозы в крови через 30 мин после еды резко возрастает (до 500 мг%), но через 1,5–3 ч столь же резко падает (по данным одной из серий наблюдений, в среднем до 32 мг%). Ранняя гипергликемия вызывает значительный выброс инсулина, что и приводит в дальнейшем к гипогликемии. Ответ глюкагона на гипогликемию у некоторых больных снижен. Хотя механизмы этих сдвигов не всегда ясны, а лечение не всегда эффективно, в одной небольшой серии наблюдений показана целесообразность использования *акарбозы*, которая ингибирует всасывание глюкозы.

Диагноз и дифференциальная диагностика

Клинические и биохимические особенности гипогликемии при многих заболеваниях у детей приведены в табл. 140.3. Каждый случай подозреваемой или доказанной гипогликемии требует тщательного сбора анамнеза (см. бокс 140.5). Необходимо обращать внимание на возраст, в котором впервые возникли симптомы болезни, на их связь со сроком кормления или недостаточной калорийностью питания, а также на случаи гипогликемии или необъяснимой смерти детей в данной семье. Гипогликемия на первой неделе жизни у большинства

детей бывает транзиторной и связанной либо с недоношенностью или задержкой роста во внутриутробном периоде, либо с сахарным диабетом у матери. Если мать здорова, а ребенок рождается крупным и с признаками полнокровия, характерными для детей больной диабетом матери, следует предположить гиперинсулинизм, который может быть связан с семейным (аутосомно-рецессивным) или спорадическим дефектом АТФ-зависимых K^+ -каналов. Уровень инсулина выше 10 мкЕД/мл на фоне гипогликемии подтверждает диагноз. Гепатомегалия заставляет предполагать недостаточность ферментов углеводного обмена. Присутствие в моче каких-либо восстанавливающих сахаров, кроме глюкозы, делает вероятным диагноз галактоземии. Микропения у мальчиков указывает на возможность гипопитуитаризма, который у детей обоего пола может сопровождаться желтухой.

Тщательный сбор анамнеза, осмотр и обычные лабораторные исследования позволяют выяснить причины хронической или рецидивирующей гипогликемии и у детей, вышедших из грудного возраста. Если симптомы гипогликемии появляются через 6 ч и более после приема пищи, можно предполагать нарушение глюконеогенеза. Если же гипогликемия развивается вскоре после еды, скорее всего, имеет место галактоземия или непереносимость фруктозы; диагноз подтверждает присутствие восстанавливающих веществ в моче. Аутосомно-доминантные формы гиперинсулинизма диагностируют путем определения уровней глюкозы, инсулина и аммиака в сыворотке крови и тщательного изучения семейного анамнеза. Целесообразно определять содержание ИФР-связывающего белка-1, которое при гиперинсулинизме снижено, а при других формах гипогликемии повышено. Гепатомегалия свидетельствует о недостаточности либо одного из ферментов синтеза или распада гликогена, либо о недостаточности ферментов глюконеогенеза (см. табл. 140.3). Отсутствие кетонемии и кетонурии при первых симптомах заболевания служит убедительным доказательством гиперинсулинизма или нарушения окисления жирных кислот. Во всех других случаях, кроме галактоземии и непереносимости фруктозы, на фоне гипогликемии голодания в крови и моче присутствуют кетоновые тела. Во время гипогликемии следует определять содержание гормонов и субстратов глюконеогенеза в сыворотке крови до и после внутримышечного или внутривенного введения глюкагона (см. бокс 140.5).

Значение получаемых при этом данных отражено в табл. 140.3. Гипогликемия у детей в возрасте 1,5–5 лет, особенно в отсутствие гепатомегалии, скорее всего является гипогликемией голодания (с кетозом). Отравления, в том числе алкоголем и салицилатами, обычно выясняются из анамнеза.

При подозрительном анамнезе, но отсутствии острых симптомов проба с голоданием в течение 24–36 ч, как правило, провоцирует гипогликемию и помогает решить вопрос о наличии гиперинсулинемии (см. табл. 140.3). Однако при подозрении на дефекты окисления жирных кислот эта проба противопоказана, поэтому следует использовать другие диагностические подходы (масс-спектрометрию или методы молекулярной диагностики). Гипогликемия голодания (с кетозом) характерна для надпочечниковой недостаточности. Поэтому в момент регистрации гипогликемии следует определять уровень кортизола в плазме. На первичную надпочечниковую недостаточность с повышением секреции АКТГ (и меланоцитстимулирующего гормона) указывает пигментация слизистой оболочки полости рта и кожи. Низкорослость или замедление скорости роста может свидетельствовать о дефиците гормона роста. Иногда для оценки состояния гипопизарно-надпочечниковой функции приходится проводить гипогликемическую пробу с аргинином и инсулином с определением ответа гормона роста, ИФР-1, ИФР-связывающего белка-1 и кортизола.

При гипогликемии у детей с гепатомегалией предварительный диагноз недостаточности того или иного фермента устанавливают на основании клинических проявлений, наличия гиперлиппротеидемии, ацидоза, реакции на глюкагон в сытом и голодном состоянии и реакции на внутривенное введение различных субстратов глюконеогенеза (см. табл. 140.3 и бокс 140.5). Окончательный диагноз иликогенеза может потребовать открытой биопсии печени (см. гл. 135). У некоторых больных со всеми проявлениями гликогенозов активность ферментов углеводного обмена оказывается в норме. В таких случаях необходимы специальные исследования, возможность проведения которых есть лишь в отдельных центрах.

Лечение

У новорожденных предотвращение гипогликемии с ее повреждающим действием на ЦНС приобретает важнейшее значение. При гиперинсулинемии,

не связанной с сахарным диабетом у матери, в отсутствие эффекта длительного лечения аналогами соматостатина и диазоксидом может потребоваться субтотальная панкреатэктомия.

При острых приступах гипогликемии у новорожденных и грудных детей вводят внутривенно 10% раствор глюкозы (2 мл/кг) с последующей постоянной ее инфузией со скоростью 6–8 мг/кг/мин, ориентируясь на уровень гликемии.

При хронической гипогликемии у новорожденных и детей младшего возраста скорость инфузии глюкозы при необходимости увеличивают до 8–15 мг/кг/мин или более. Это может потребовать катетеризации одной из центральных или пупочной вены, чтобы вводить 15–20% раствор глюкозы. Если гипогликемия сохраняется, применяют диазоксид, аналоги соматостатина или блокаторы Ca^{2+} -каналов. Дополнительно вводят гидрокортизон в дозе 5 мг/кг в сутки (внутримышечно или внутривенно в дробных дозах каждые 8 ч) или преднизон в дозе 1–2 мг/кг в сутки (внутри в дробных дозах каждые 6–12 ч), а также гормон роста (внутримышечно по 1 мг/сут). При отсутствии эффекта в течение 3–5 сут такое лечение отменяют.

Диазоксид, назначаемый внутрь по 10–25 мг/кг в сутки в дробных дозах каждые 6 ч, может устранить гиперинсулинизм, но продолжительное его применение сопряжено с риском гирсутизма, отеков, тошноты, гиперурикемии, электролитных нарушений, увеличения костного возраста, снижения уровня IgG и (в редких случаях) снижения мышечного тонуса. Длительно действующий аналог соматостатина (октреотид, ранее называвшийся SMS 201-995) эффективен лишь в тех случаях, когда гиперинсулинизм не обусловлен мутациями генов АТФ-зависимых K^{+} -каналов или островковоклеточной аденомой поджелудочной железы. Новорожденным и грудным детям октреотид вводят подкожно каждые 6–12 ч по 20–50 мкг. Иногда при этом отмечают торможение секреции гормона роста, боль в местах инъекций, рвота, понос, а также нарушение функций печени (гепатит, желчно-каменная болезнь). Октреотид обычно используют для предоперационной подготовки к субтотальной панкреатэктомии, осуществляемой при дефектах АТФ-зависимых K^{+} -каналов, а также в случае безуспешности этой операции. Тотальная панкреатэктомия — это далеко не оптимальный метод лечения, поскольку она сопряжена с опасностями самой операции, возникновением постоянного сахарного

диабета и нарушением экзокринной функции поджелудочной железы. Учитывая возможность самопроизвольной ремиссии гиперинсулинизма, лучше всего длительно проводить медикаментозную терапию (если, конечно, с ее помощью удастся контролировать гипогликемию). Такое лечение всегда необходимо соотносить с риском повреждения ЦНС при гипогликемии и токсического действия лекарственных препаратов.

Литература

- Ahmad A., Kahler S. G., Kishnani P. S.* et al. Treatment of pyruvate carboxylase deficiency with high doses of citrate and aspartate. *Am J Med Genet* 1999; 87: 331–8.
- Amalfitano A., Bengur A. R., Morse R. P.* et al. Recombinant human acid- α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132–8.
- Apak R. A., Yurdakok M., Oran O.* et al. Preoperative use of octreotide in a newborn with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 143–5.
- Bachrach B. E., Weinstein D. A., Orbo-Melander M.* et al. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: Report of three new mutations. *J Pediatr* 2002; 140: 781–3.
- Chen Y. T., Amalfitano A.* Towards a molecular therapy for glycogen storage disease, type II (Pompe disease). *Mol Med Today* 2000; 6: 245–51.
- Coenen M. J., van Den Heuvel L. P., Smeitink J. A.* Mitochondrial oxidative phosphorylation system assembly in man: Recent achievements. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 777–81.
- Dacou-Voutetakis G., Psychou F., Maniati-Christidis M.* Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 131–41.
- De Lonlay P., Benelli C., Fouque F.* et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome: Report of twelve unrelated patients. *Pediatr Res* 2001; 50: 353–7.
- De Lonlay P., Cuer M., Vuillaumier-Barrot S.* et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with man-nose. *J Pediatr* 1999; 135: 379–83.
- De Lonlay-Debeney P., Poggi-Travert F., Fournet J.-C.* et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340: 1169–75.
- DeVivo D. C., Trifiletti R. R., Jacobson R. I.* et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703–9.
- DiMauro S., Lamperti C.* Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 2001; 24: 984–99.
- Doctor B. A., O'Riordan M. A., Kirchner H. L.* et al. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 652–9.
- Dunne M. J., Kane C., Shepherd R. M.* et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336: 703–6.
- Elliott M., Maher E. R.* Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 560–4.
- Elsas L. J. II, Lai K.* The molecular biology of galactosemia. *Genet Med* 1998; 1: 40–8.
- Freckmann M. L., Thorburn D. R., Kirby D. M.* et al. Mitochondrial electron transport chain defect presenting as hypoglycemia. *J Pediatr* 1997; 130: 431–6.
- Glaser B., Kesavan P., Heyman M.* et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998; 338: 226–30.
- Hatada I., Ohashi H., Fukushima Y.* et al. An imprinted gene p57(KIP2) is mutated in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 171–3.
- Huopio H., Reimann F., Ashfield R.* et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000; 106: 897–906.
- Kane C., Lindley K. J., Johnson P. R. V.* et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Invest* 1997; 100: 1888–93.
- Katz L. E., Ferry R. J. Jr., Stanley C. A.* et al. Suppression of insulin over-secretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor 1 in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta-cell sulfonylurea receptor. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3117–24.
- Kelly A., Ng D., Ferry R. J. Jr.* et al. Acute insulin responses to leucine in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3724–8.
- Lamberts S. W. J., Van Der Lely A. J., De Herder W. W.* et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246–54.
- Levitt-Katz L. E., Satin-Smith M. S., Collett-Solberg R.* et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in the diagnosis of hypoglycemia caused by hyperinsulinism. *J Pediatr* 1997; 131: 193–9.
- Lucas A., Morley R., Cole T. J.* Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1988; 297: 1304–8.
- Matern D., Starzl T. B., Arnaout W.* et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types 1, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S43–8.
- Mayefsky J. H., Sarnaik A. P., Postellon D. C.* Factitious hypoglycemia. *Pediatrics* 1982; 69: 804–5.
- Meissner T., Otonkoski T., Feneberg R.* et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2001; 84: 254–7.

- Murace M., Gerunda G., Neri D.* et al. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type Ia. *Lancet* 2002; 359: 317–8.
- Ng D. D., Ferry R. J. Jr., Kelly A.* et al. Acarbose treatment of postprandial hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *J Pediatr* 2001; 139: 877–9.
- Phillip M., Bashan N., Smith C. P. A.* et al. An algorithmic approach to diagnosis of hypoglycemia. *J Pediatr* 1987; 110: 387–90.
- Plecko B., Stoeckler-Ipsiroglu S., Schober E.* et al. Oral P-Hydroxybutyrate supplementation in two patients with hyperinsulinemic hypoglycemia: Monitoring of P-hydroxybutyrate levels in blood and cerebrospinal fluid, and in the brain by in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 2002; 52: 301–6.
- Pollack E. S., Pollack C. V. Jr.* Ketotic hypoglycemia: A case report. *J Emerg Med* 1993; 11: 531–4.
- Ruvees S. A., Crawford J. D.* Hypoglycemia pathogenesis in children with dumping syndrome. *Pediatrics* 1987; 80: 937–42.
- Shaiu W., Kishmani P., Shen J.* et al. Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in Type III glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 2000; 69: 16–23.
- Sperling M. A., Menon R. K.* Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 695–708.
- Stanley C. A.* Dissecting the spectrum of fatty acid oxidation disorders. *J Pediatr* 1998; 132: 384–6.
- Taylor S. I., Barbetti F., Accili D.* et al. Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia: Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 123–43.
- Thornton P. S., Satin-Smith M. S., Herold K.* et al. Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: Clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998; 132: 9–14.
- Umaphathystoam K., Hopwood J. J., Meikle P. J.* Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378–83.
- Visser G., Rake J. P., Fernandes J.* et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European study on glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2000; 137: 187–90.
- Vorgerd M., Grehl T., Jager M.* et al. Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): A placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol* 2000; 57: 956–63.
- Weber T. A., Antognetti M. R., Stacpoole P. W.* et al. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr* 2001; 138: 390–5.
- Weinstein D. A., Somers M. J., Wolfsdorf J. I.* Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr* 2001; 138: 378–82.
- Weston B. W., Lin J., Muenzer J.* et al. Glucose-6-phosphatase mutation G188R confers an atypical glycogen storage disease type Ib phenotype. *Pediatr Res* 2000; 48: 329–34.
- White N. J., Marsh K., Turner R. C.* et al. Hypoglycemia in African children with severe malaria. *Lancet* 1987; 1: 708–11.
- Wolfsdorf J. I., Crigler J. F. Jr.* Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 136–43.
- Wolfsdorf J. I., Keller R. J., Landy H.* et al. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: Comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 1990; 117: 384–91.
- Yoshikawa M., Fukui K., Kuriyama S.* et al. Hepatic adenomas treated with percutaneous ethanol injection in a patient with glycogen storage disease type Ia. *J Gastroenterol* 2001; 36: 52–61.
- Ziadeh R., Hoffman E. P., Finegold D. N.* et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: Neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 1995; 37: 675–8.

Глава 141

Лабораторные
исследования у детей

Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson),
Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)

Нормальные данные многих лабораторных исследований не имеют колоколообразную кривую гауссовского распределения по причине генетической гетерогенности, воздействия различных биологических факторов и факторов внешней среды, а также неодинакового клинического состояния пациентов. В итоге средние значения и стандартные отклонения (SD) популяции менее пригодны для клинического применения, чем диапазоны нормальных значений. Последние представляют собой промежуточные 95% от популяционного диапазона (за вычетом 2,5% максимальных и минимальных значений для популяции). К примеру, такой стабильный физиологический показатель, как сывороточная концентрация натрия у детей, имеет строгое гауссовское распределение; среднее значение ± 2 SD дает тот диапазон, который очень близко соответствует реальным показателям, обнаруживаемым у 95% детей (табл. 141.1). И напротив, активность сывороточной креатинфосфокиназы, которая подвержена различным влияниям, не соответствует гауссовскому распределению (среднее

значение ± 2 SD часто не соответствует реальным показателям, получаемым на практике).

Таблица 141.1

Распределение данных лабораторного
обследования 458 здоровых школьников
в возрасте 7–14 лет

	Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	Креатинфосфо- киназа сыворотки крови (ЕД/л)
Среднее	141	68
SD	1,7	34
Среднее ± 2 SD	138–144	0–136
Действительный диапазон для 95 % детей	137–144	24–162

Уточнение справочного показателя, который используется с растущей частотой, проводят с указанием абсолютного значения показателя и процента нормальных значений. Этот метод применим при исследовании факторов риска, например, при оценке сывороточного уровня холестерина. Последующие изменения, необходимые для многих исследований у детей грудного и старшего возраста, сводятся к возрастному подбору нормального диапазона. Как возрастной подбор, так и использование перцентилей проиллюстрировано на примере нормальных показателей холестерина сыворотки крови в табл. 726.6. Последние изменения диапазона нормальных значений должны быть проведе-

ны с учетом стадии полового развития по Таннеру, что особенно важно при оценке функции гипофиза и половых желез.

Точность и воспроизводимость лабораторных исследований. Техническая точность представляет собой важный фактор для интерпретации данных лабораторных исследований. Улучшение лабораторных методик привело к тому, что точность большинства исследований ограничена в первую очередь их воспроизводимостью. Под **точностью** понимают степень приближения результата исследования к действительному значению, а под **воспроизводимостью** — меру влияния случайных ошибок в процессе анализа, т. е. степень близости друг к другу количественных результатов измерений, выполненных в различных условиях (в разных местах, в разное время и т. д.). Ни один метод исследования не обладает точностью, превышающей воспроизводимость. Оценка воспроизводимости при повторном исследовании одного и того же образца позволяет получить гауссову кривую со средним значением и стандартным отклонением от среднего. Количественным определением воспроизводимости служит коэффициент вариации (CV):

$$CV = SD / \text{Среднее} \times 100.$$

Коэффициент вариации не является константой на протяжении всего диапазона значений, полученных в клиническом исследовании, но составляет примерно 5% от нормального диапазона. Коэффициент вариации не указывают в данных исследования, но его значение известно для каждой лаборатории. Этот показатель особенно важен для оценки значимости изменений лабораторных исследований. Так, довольно часто приходится оценивать гепатотоксичность того или иного препарата на основании активности АлАТ сыворотки крови. Если показатель АлАТ увеличился с 25 до 40 ЕД/л, то является ли такое изменение значимым? Коэффициент вариации для АлАТ составляет 7%. Погрешность исследования может составлять $2 \times CV$. Таким образом, результат 25 ЕД/л до лечения свидетельствует о том, что активность АлАТ не могла превышать 29 ЕД/л, а результат 40 ЕД/л после лечения — о том, что этот показатель не мог оказаться ниже 34 ЕД/л. Таким образом, можно сделать вывод о вероятном повышении уровня АлАТ после назначения лекарственного средства. Контроль АлАТ в динамике показан даже в том случае, если оба показателя фермента находятся в пределах

нормальных значений. Но следует помнить еще и об индивидуальной вариабельности показателя: тенденция к повышению уровня АлАТ может принять обратное направление при последующих исследованиях.

Воспроизводимость результата можно также выразить в виде доверительного интервала для полученного значения. Обычно используют 95%-й доверительный интервал — это означает, что полученное значение лежит в диапазоне границ доверительного интервала с вероятностью 95%. Доверительный интервал (ДИ) рассчитывают с использованием среднего значения и SD повторных исследований:

$$95\text{-й ДИ} = \text{Среднее} \pm t \times SD,$$

где t — константа, зависящая от числа повторных исследований. В большинстве случаев $t = 2$.

Чувствительность, точность и цель исследования. В некоторых обстоятельствах чувствительность и точность анализа повышаются или снижаются в зависимости от цели исследования. К примеру, исследование аминокислот плазмы путем ионообменной хроматографии для диагностики наследственных нарушений обмена веществ имеет такую чувствительность, которая позволяет определять содержание всех аминокислот с помощью одного набора стандартов. Диапазон значений составляет около 20–800 мкмоль/л, а точность низка лишь при показателях ≤ 20 мкмоль/л. Обнаружение гомоцистеина с помощью такого анализа свидетельствует о наследственном нарушении обмена метионина. Увеличив чувствительность метода, можно определить уровень гомоцистеина у здорового человека, который составляет 3–12 мкмоль/л. Этот более чувствительный метод используют для оценки уровня кобаламина и анализа факторов риска при ИБС.

Предсказательная ценность лабораторных исследований. Понятие предсказательной ценности используют для оценки чувствительности (способности обнаружить патологию) и специфичности метода (способности обнаружить отсутствие патологии).

$$\text{Чувствительность} = (\text{Число положительных результатов исследования} / \text{Общее число положительных случаев}) \times 100.$$

$$\text{Специфичность} = (\text{Число отрицательных результатов исследования} / \text{Общее число отрицательных случаев}) \times 100.$$

Предсказательная ценность положительного результата = (Число истинных положительных результатов / Общее число положительных результатов) \times 100.

Предсказательная ценность отрицательного результата = (Число истинных отрицательных результатов / Общее число отрицательных результатов) \times 100.

Предсказательная ценность позволяет оценить число ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования. Оба показателя имеют большое значение при интерпретации данных массовых исследований как у взрослых людей, так и у новорожденных.

Примером могут служить данные исследования на антитела к ВИЧ. Полагают, что около 1,1 млн человек из 284 млн жителей США инфицировано ВИЧ (распространенность составляет 0,39%) и около 90% инфицированных лиц имеют антитела. Таким образом, мы способны оценить пригодность простого исследования, обладающего 99%-ной чувствительностью и 99,5%-ной специфичностью. При массовом обследовании всего населения США нам удалось бы выявить большинство ВИЧ-инфицированных.

$$1\ 100\ 000 \times 0,9 \times 0,99 = 980\ 100 \text{ (89,1\%)}$$

Число ложноотрицательных результатов составит 119 900. Даже с учетом 99,5%-й специфичности число ложноположительных результатов будет больше, чем количество истинно положительных:

$$284\ 000\ 000 \times 0,005 = 1\ 420\ 000.$$

Количество истинно отрицательных результатов составит 281 480 000.

Предсказательная ценность положительного теста равна:

$$980\ 100 / (980\ 100 + 1\ 420\ 000) \times 100 = 41\%.$$

Предсказательная ценность отрицательного теста равна:

$$281\ 480\ 000 / (281\ 480\ 000 + 119\ 900) \times 100 = 99,6\%.$$

Учитывая высокие материальные затраты на последующее наблюдение пациентов с ложноположительными результатами, тяжелое их моральное бремя и отсутствие эффективной терапии, становится понятно, почему массовое обследование населения на антитела к ВИЧ не получило широко-

го распространения после внедрения этого метода в клиническую практику.

Для сравнения мы приводим расчеты массового обследования 100 000 лиц из группы высокого риска ВИЧ-инфекции, где распространенность заболевания составляет 10% (все остальные показатели не изменены).

$$\begin{aligned} \text{Число истинно положительных результатов} &= \\ &= 0,9 \times 0,99 \times 10\ 000 = 8\ 910. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Число ложноположительных результатов} &= \\ &= 0,005 \times 90\ 000 = 450. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Число ложноотрицательных результатов} &= \\ &= 10\ 000 - 8\ 910 = 1\ 090. \end{aligned}$$

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = 8\ 910 / (8\ 910 + 450) \times 100 = 95\%.$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = 89\ 500 / (89\ 550 + 1\ 090) \times 100 = 99\%.$$

Представленные здесь две гипотетические стратегии массового обследования показывают, что диагностическая результативность исследования в значительной мере зависит от распространенности исследуемого заболевания даже при условии столь совершенного метода, как анализ на антитела к ВИЧ. Поскольку лечение беременных женщин позволяет предотвратить передачу ВИЧ ребенку, исследование на антитела к ВИЧ в настоящее время проводят всем беременным женщинам. Доказанная эффективность современной терапии по профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции способствует широкому распространению исследования на ВИЧ на ранних сроках беременности даже при условии низкого риска заражения женщины.

Массовые обследования новорожденных. Практически все заболевания, диагностику которых проводят в рамках массового обследования новорожденных, имеют очень низкую распространенность, а исследования носят в основном количественный, а не качественный характер. В целом тактика массового исходного обследования новорожденных сводится к выделению группы высокого риска (с повышенной распространенностью заболевания), а затем — к тщательному наблюдению за ней. Примером может служить программа массового обследования новорожденных на врожденный гипотиреоз, распространенность которого составляет 25:100 000 живых новорожденных. При первом исследовании определяют уровень тироксина в цельной крови; в группу риска относят детей,

уровень тироксина которых соответствует минимальным 10% от результатов исследования. Если бы всех детей с гипотиреозом относили в группу риска, то распространенность заболевания в этой группе составила бы 250/100 000 новорожденных. Исходные образцы, полученные в группе риска, исследуют повторно на тироксин, а затем — на ТТГ. Второй этап исследования позволяет выделить еще более узкую группу риска — 0,1% общего числа обследованных детей. Распространенность гипотиреоза в этой группе составляет 25 000:100 000 новорожденных; именно она подвергается тщательному дополнительному лабораторному контролю и лечению. Даже при условии 1000-кратного увеличения распространенности заболевания 75% детей из последней группы риска имеют нормальную функцию щитовидной железы. Эта программа получила практическое применение лишь благодаря простоте и эффективности лечения, а также благодаря тому, что отсутствие своевременной диагностики и лечения гипотиреоза ведет к неблагоприятному исходу и существенным экономическим затратам.

С самого начала массового обследования новорожденных врачи стремились обнаружить те генетические заболевания, клинические проявления которых развивались лишь после рождения ребенка; к ним относят фенилкетонурию, галактоземию и гомоцистинурию. Эти заболевания довольно легко лечить вскоре после рождения. Массовое обследование сводится к микробиологическим исследованиям.

Тандемная масс-спектрометрия представляет собой современный технический метод, при котором многие вещества анализируемого образца сначала разделяются на основании молекулярной массы. Затем каждое вещество фрагментируется и подвергается идентификации. Процесс исследования, который длится около 2 мин на один образец, позволяет выявить более 20 наследственных нарушений обмена веществ. Влияние недоношенности, заболеваний новорожденных, а также интенсивной терапии новорожденных на метаболиты тех или других веществ в крови осложняет интерпретацию полученных данных. Предсказательная ценность положительного результата массового исследования обычно составляет менее 10%, поэтому 90% положительных результатов вовсе не свидетельствуют о наличии наследственного нарушения обмена веществ. Тем не менее тандемная масс-спектрометрия позволяет установить диагноз

заболевания еще до развития клинических проявлений. Этот метод направлен на диагностику не только излечимых наследственных нарушений, но и всех редких заболеваний при наличии соответствующей технической возможности (табл. 141.2). На момент написания этого раздела по меньшей мере 19 штатов уже использовали тандемную масс-спектрометрию для массового обследования новорожденных, 4 штата внедряли эту методику, еще 10 штатов рассматривали вопрос о ее внедрении.

Таблица 141.2

Массовое обследование новорожденных с помощью тандемной масс-спектрометрии

Врожденные нарушения метаболизма органических кислот	Недостаточность гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы
	Глутаровая ацидурия I типа
	Недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы
	Изовалериановая ацидемия
	Недостаточность 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы
	Недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы
	Недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы
	Метилмалоновая ацидемия
	Недостаточность 3-кетотиолазы
	Множественная недостаточность КоА-карбоксилазы
	Пропионовая ацидемия
	Недостаточность переносчика карнитин/ацилкарнитин
	Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот
	Глутаровая ацидурия II типа
	Недостаточность карнитинпальмитоил-трансферазы
Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот	
Недостаточность гидроксацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот	
Недостаточность трифункционального белка	
Врожденные нарушения метаболизма аминокислот	Аргининянгарная ацидемия
	Цитруллинемия
	Болезнь кленового сиропа
	Фенилкетонурия
	Гиперфенилаланинемия
Тирозинемия	

В процессе массового обследования новорожденных стали обнаруживать и более распространенные заболевания. Врожденный гипотиреоз был выбран в качестве одного из таких заболеваний из-за его относительно широкой распространенности, а также простоты лечения. Серповидноклеточная анемия, диагностика которой не представляет затруднений, лечится гораздо легче при условии начала терапии до развития клинических проявлений. Результаты массового обследования на муковисцидоз показали, что его диагностика на доклинической стадии имеет массу преимуществ. Вместе с тем было отмечено, что генетическое обследование затруднено в случае сложного аутосомно-рецессивного типа наследования, когда заболевание вызвано большим количеством мутаций одного гена. Окончательный диагноз муковисцидоза позволяет установить исследование натрия и хлоридов в поте, которое невыполнимо в первые недели жизни. У новорожденных с муковисцидозом обычно повышен уровень трипсиногена цельной крови. Это позволяет выделить группу высокого риска. Исследование ДНК на распространенные мутации, вызывающие муковисцидоз, позволяет уменьшить группу риска для последующего анализа натрия и хлоридов в поте. К нерешенным вопросам этого исследования относят: 1) редкие мутации не включены в исследование ДНК (поэтому ряд случаев муковисцидоза могут оказаться невыявленными); 2) распространенные мутации с минимальным повышением уровня трипсина в цельной крови у новорожденных-гетерозигот дают ложноположительный результат, вызывая тревогу у родителей; 3) существуют формы муковисцидоза с нормальным содержанием натрия и хлоридов в поте; они также могут оказаться недиагностированными. В настоящее время в программу массового обследования новорожденных включено другое частое заболевание — врожденная гиперплазия коры надпочечников. Таким образом, самые распространенные заболевания не угрожают жизни ребенка, но не следует забывать и о тех редких болезнях, которые могут привести к смерти уже в периоде новорожденности.

Расширение перечня заболеваний, диагностику которых проводят в рамках массового обследования новорожденных, приводит к существенному увеличению их стоимости, ведь большой процент ложноположительных результатов обуславливает необходимость тщательного последующего наблю-

дения этих детей. Тот факт, что ребенка вызывают для последующего обследования, воспринимается родителями как болезнь. Это предположение сохраняется в умах родителей даже после того, как вынесено заключение о ложноположительном результате обследования. Значит, при вызове ребенка для последующего обследования важно обеспечить родителям специальное медицинское консультирование.

Обследование в процессе дифференциальной диагностики. Лабораторные исследования в дифференциальной диагностике заболеваний удовлетворяют теорию предсказательной ценности результата, поскольку точная дифференциальная диагностика приведет к значительному увеличению распространенности исследуемого заболевания в группе. Примером исследования в рамках дифференциальной диагностики может служить определение уровня ванилилминдальной кислоты в диагностике нейробластомы. Простой экспресс-анализ на ванилилминдальную кислоту неприменим для программ массового скрининга из-за низкой распространенности нейробластомы (3:100 000 человек) и низкой специфичности исследования (69%). Даже несмотря на то что специфичность определения ванилилминдальной кислоты в моче достигает 99,6%, обследование 100 000 детей даст 2 истинно положительных, 400 ложноположительных и 1 ложноотрицательный результат. Предсказательная ценность положительного результата в данном случае составляет 99,9% — это почти не отличается от предположения, что нейробластома отсутствует вовсе. Исследование мочи на ванилилминдальную кислоту у детей в возрасте 3 лет с объемным образованием в брюшной полости целесообразно, поскольку распространенность нейробластомы в указанной категории детей (в возрасте 3 лет и с наличием объемного образования в брюшной полости) составляет 50%. При обследовании 100 таких детей в группе, где распространенность нейробластомы составляет 50%, предсказательная ценность результата будет иметь удовлетворительное значение.

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = 0,69 \times 50 / (0,69 \times 50 + (0,004 \times 50)) \times 100 = 99\%.$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = 0,996 \times 50 / (0,996 \times 50 + [0,31 \times 50]) = 76\%.$$

Таким образом, даже исследование с низкой специфичностью целесообразно в процессе дифференциальной диагностики, поскольку при условии высокой распространенности заболевания предсказательная ценность положительного результата составляет почти 100%.

Серологические методы диагностики болезни лайма. Использование лабораторных исследований в дифференциальной диагностике может вызвать сложности; примером служат серологические методы диагностики болезни Лайма, возбудителем которой является *Borrelia burgdorferi*, а переносчиком — иксодовые клещи. Болезнь Лайма имеет разнообразные проявления как на ранней, так и поздней стадии (см. гл. 272). Непосредственно определить возбудитель затруднительно, а серологические исследования не дают достоверных положительных результатов у детей с первым проявлением в виде хронической мигрирующей эритемы. Данные исследования становятся положительными по прошествии нескольких недель после инфицирования и сохраняются на протяжении нескольких лет. На поздней стадии в старшем возрасте некоторые лица с клинической или бессимптомной формой заболевания излечиваются самостоятельно, у других развивается острая форма, но в обеих группах определяется истинно положительный результат исследования. У детей без этого заболевания определяются как истинно отрицательные, так и ложноположительные результаты серологического исследования, обусловленные перекрестным реагированием антигенов *B. burgdorferi* с антителами к другим возбудителям.

Этот перечень условий порождает массу сложностей. Во-первых, многообразные клинические проявления болезни Лайма затрудняют выявление заболевания в обследуемой группе. Во-вторых, определение антител к возбудителю болезни Лайма также сопряжено с большими сложностями — исходные исследования дают разные результаты с различными ложноположительными и ложноотрицательными показателями. В-третьих, особенности выработки антител к возбудителю и сложности обнаружения самого возбудителя затрудняют лабораторную диагностику болезни Лайма на ранних этапах. В-четвертых, ее лабораторная диагностика на позднем этапе у лиц старшего возраста затруднена обманчивыми положительными результатами исходного исследования (которые могут быть ложно- или истинно положительными, но

не имеющими клинического значения); чаще всего в качестве исходного исследования выступает твердофазный иммуноферментный анализ, основанный на определении целых паразитов *B. burgdorferi*. Всестороннее обследование 788 пациентов, направленных в специализированную клинику с подозрением на болезнь Лайма, позволило подтвердить этот диагноз лишь у 180 пациентов; 156 человек имели истинно положительную реакцию, но не болели этим заболеванием, а 452 вообще никогда не сталкивались с возбудителем, хотя у 45% из них по меньшей мере один раз на догоспитальном этапе исследование на антитела к *B. burgdorferi* давало положительный результат.

В повседневной практике широко используется двухэтапный подход к диагностике болезни Лайма (по аналогии с диагностикой ВИЧ-инфекции): 1) массовое обследование с высокой чувствительностью (например, твердофазный иммуноферментный анализ) и хорошей предсказательной ценностью отрицательного результата; 2) подтверждающее исследование положительных результатов массового обследования с очень высокой специфичностью (например, вестерн-блоттинг, позволяющий выявить антитела к отдельным бактериальным антигенам). Отрицательный результат массового обследования и подтверждающего исследования позволяет дать заключение об отсутствии заболевания; положительный результат подтверждающего исследования — о наличии болезни Лайма. Вместе с тем стандартизация исследования затруднительна даже в Северной Америке, где выявлен лишь один патогенный штамм *B. burgdorferi*, не говоря уже о Северном полушарии, где было обнаружено, по меньшей мере, три патогенных штамма этого возбудителя. К недостаткам высокоинформативного метода обнаружения ДНК возбудителя в биологических жидкостях с помощью ПЦР относят его инвазивность.

Лабораторное исследование для оценки состояния органов и систем организма. Перечень определенных исследований (табл. 141.3) для оценки состояния тех или иных органов и систем либо исходного состояния организма помогает при лечении пациентов в определенных условиях. К таким условиям относят следующие: 1) наличие заболевания не вызывает сомнений, но точный диагноз неясен; 2) пациент нуждается в неотложной терапии; 3) пациент нуждается в препаратах, проходящих заключительную фазу клинических

испытаний либо вызывающих доказанные системные побочные реакции.

Таблица 141.2

Лабораторные данные при оценке отдельных систем и органов

Лабораторные исследования	Системы и органы
Полный общеклинический анализ крови	Питание, состояние форменных элементов
Полный общеклинический анализ мочи	Функция почек/воспаление мочевых путей и половых органов
Альбумин и холестерин	Питание
АлАТ, билирубин и ГГТП*	Функция печени
Азот мочевины крови, креатинин	Функция почек, питание
Натрий, калий, хлориды, бикарбонат	Гомеостаз электролитов
Кальций и фосфор	Гомеостаз кальция

* ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза.

Факторы риска и предсказательная ценность результата. Если отдельное значение лабораторного показателя в пределах нормы рассматривают как фактор риска, то следует пользоваться следующим правилом: при отсутствии клинических проявлений заболевания предсказательная ценность такого лабораторного результата в отношении наличия патологического состояния либо его вероятности в последующем невелика.

Литература

American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association: Newborn screening for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1987; 80: 745–9.

Clayton E. W. Issues in state newborn screening programs. *Pediatrics* 1992; 90: 641–6.

Farrell P. M., Kosrook M. R., Rock M. J. et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001; 107: 1–13.

Galen R. S., Gambino S. R. *Beyond Normality*. — New York: Academic Press, 1975.

Hu L. T., Klempner M. S. Update on the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Adv Intern Med* 2001, 107: 1–13.

National Newborn Screening and Genetics Resource Center (website): <http://genes-r-us.uthscsa.edu>

Steere A. C., Taylor E., McHugh G. L. et al. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269: 1812–6.

Zytkovicz T. H., Fitzgerald E. F., Marsden D. et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001; 47: 1945–55.

Глава 142

Границы нормальных значений данных лабораторных исследований и процедур

Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson),
Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)

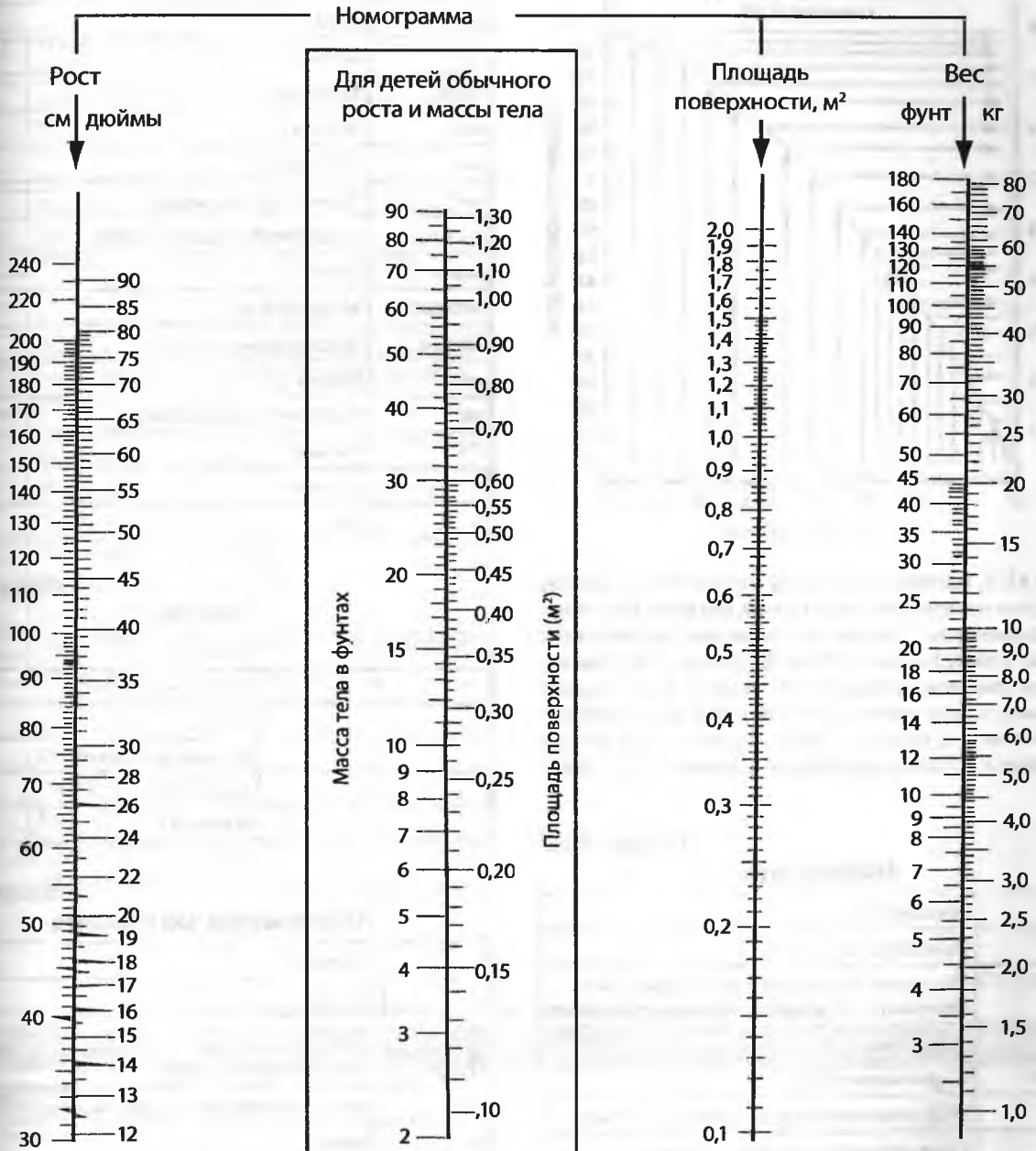
В представленных ниже таблицах (табл. 142.1–142.13) отражены границы нормальных значений для детей грудного возраста, старших возрастов и подростков (по возможности). Вместе с тем для некоторых исследований конкретные границы нормы для детей и подростков неизвестны. При интерпретации данных всегда следует пользоваться теми границами нормы, которые представляет лаборатория. На рис. 142.1 и 142.2 приведены номограммы взаимосвязи между массой тела, площадью поверхности тела и ростом ребенка, что может потребоваться при определении дозы препарата.

В табл. 142.1–142.5 приведен перечень аббревиатур, символов и шифров, используемых в табл. 142.6 (нормальные значения данных лабораторных исследований).

Таблица 142.1

Приставки для образования кратных и дольных единиц

Префикс	Символ	Множитель
Мега	М	10^6
Кило	к	10^3
Гекто	г	10^2
Дека	да	10^1
Деци	д	10^{-1}
Санتي	с	10^{-2}
Милли	м	10^{-3}
Микро	мк	10^{-6}
Нано	н	10^{-9}
Пико	п	10^{-12}
Фемто	ф	10^{-15}



Альтернативная формула Мостеллера:

$$\text{Площадь поверхности (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}}{3600}}$$

Рис. 142.1. Номограмма для определения площади поверхности тела. Площадь определяют по точке пересечения горизонтальной линии, соединяющей массу тела и рост ребенка, а при обычном размере ребенка — на основании только массы тела (номограмма в прямоугольнике) (номограмма приводится с изменениями из E. Boyd by CD West. См. также Briars G., Bailey B. Surface area estimation: Pocket calculator v nomogram. Arch Dis Child 1994; 70: 246)

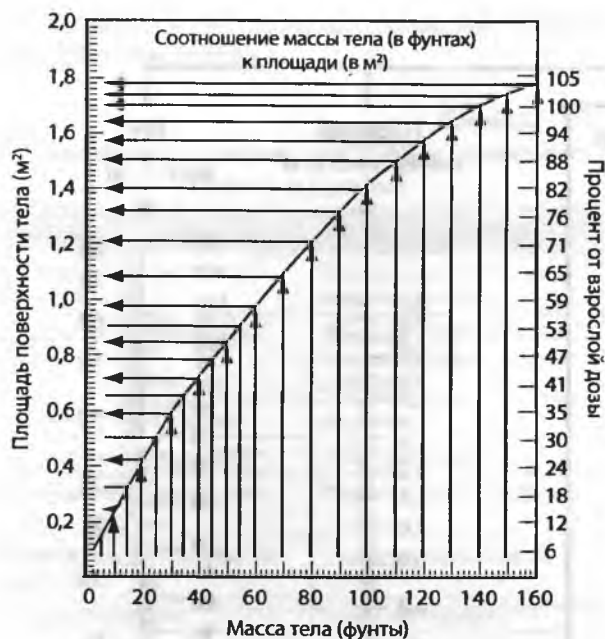


Рис. 142.2. Взаимосвязь между массой тела в фунтах, площадью поверхности тела и дозой для взрослого человека. Значения площади поверхности тела соответствуют данным Crawford и соавт. (1950). 100 % взрослой дозы назначают пациентам с массой тела 140 фунтов и площадью поверхности тела около 1,7 м² (Talbot N. B. et al. Metabolic Homeostasis — A Syllabus for Those Concerned with the Care of Patients. — Cambridge: Harvard University Press, 1959)

Таблица 142.2

Аббревиатуры

Ab	Всасывание
AU	Произвольная единица
CH50	Разведение, необходимое для гемолиза 50 % эритроцитов, отражает активность комплемента
Hb	Гемоглобин
HbCO	Карбоксигемоглобин
ME	Международная единица активности гормона
MM	Относительная молекулярная масса
SD	Стандартное отклонение
V	Объем
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
г	Грам
ЕД	Международная единица активности фермента
Жен	Женщина
КФК-ВВ	Изофермент креатинфосфокиназы головного мозга

КФК-МВ	Изофермент креатинфосфокиназы сердца
л	Литр
мес.	Месяц
Муж	Мужчина
мин	Минута
мкл	Микролитр
мм³	Кубический миллиметр
мм рт. ст.	Миллиметры ртутного столба
моль	Моль
мосмоль	Миллиосмоль
мэкв/л	Миллиэквивалент/литр
нед.	Неделя
нм	Нанометр (длина волны)
Па	Паскаль
с	Секунда
ч	Час

Таблица 142.3

Символы

>	Больше
≥	Больше или равно
<	Меньше
≤	Меньше или равно
±	Плюс/минус
≈	Примерно

Таблица 142.4

Аббревиатуры для образцов

s	Сыворотка
p	Плазма
(H)	Гепарин
(LiH)	Литиевая соль гепарина
(E)	Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)
(C)	Цитрат
(O)	Оксалат
W	Цельная кровь
U	Моча
F	Кал
CSF	Цереброспинальная жидкость
AF	Амниотическая жидкость
(NaC)	Цитрат натрия
(NH ₄ H)	Аммониевая соль гепарина

Таблица 142.5

Комментарии

30°, 37°	Температура ферментного анализа (в градусах Цельсия)
a	Полученные значения в значительной мере зависят от метода
b	Показатели у мужчин старшего возраста выше, чем у женщин старшего возраста
c	Показатели у женщин старшего возраста выше, чем у мужчин старшего возраста
d	Атомно-абсорбционная спектрофотометрия
e	Боратная аффинная хроматография
f	Катионообменная хроматография
g	Ektachem, патентованная аналитическая система компании Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Inc.
i	Электрофорез
j	Исследование ферментов
k	Иммуноферментный анализ с амплификацией
l	Метод флюориметрии
m	Проточная цитофлюориметрия
n	Флюоресцентная поляризация
o	Газовая хроматография
p	Высокоэффективная жидкостная хроматография
q	Метод непрямой иммунофлюоресценции
r	Метод определения электролитов с помощью ионоселективного электрода
s	Нефелометрия
t	Оптическая плотность
u	Радиальная иммунодиффузия
v	Радиоиммунный анализ
w	Спектрофотометрия

Таблица 142.6

Нормальные значения лабораторных исследований

Структура таблицы (группы показателей)	№ страницы
I. Анализ крови	548
A. Форменные элементы, показатели и факторы свертывания	548
B. Химические вещества	553
C. Химическое исследование крови на содержание препаратов всех классов	580
II. Анализ мочи	582
A. Форменные элементы	582
B. Химические вещества	583
III. Анализ кала	590
A. Химические вещества	590
IV. Анализ СМЖ	591
A. Форменные элементы	591
B. Химические вещества	592
V. Анализ других биологических жидкостей	593
A. Химический анализ	593

Анализируемое вещество для процедура	Образец	Возрастная норма (США)	Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)	Комментарий		
I. АНАЛИЗ КРОВИ							
A. Форменные элементы, показатели и факторы свертывания							
АЧТВ	P(C)	25–35 с	× 1	25–35 с			
		Дети грудного возраста < 90 с		Дети грудного возраста < 90 с			
Время свертывания по Ли-Уайту при 37 °С	W	Стеклопипетки: 5–8 мин (5–15 мин при комнатной температуре)	× 1	Стеклопипетки: 5–8 мин (5–15 мин при комнатной температуре)			
		Силиконовые пробирки: около 30 мин		Силиконовые пробирки: около 30 мин			
Анализ факторов свертывания							
Фактор I, см. Фибриноген							
Фактор II	P(C)	0,5–1,5 ЕД/мл или 60–150 % нормы	× 1	0,5–1,5 ЕД/мл или 60–150 % нормы			
Фактор IV, см. Кальций							
Фактор V		0,5–2,0 ЕД/мл или 60–150 % нормы	× 1	0,5–2,0 кЕД/л или 60–150 AU			
Фактор VII		65–135 % нормы		65–135 AU			
Фактор VIII		60–145 % нормы		60–145 AU			
Антиген фактора VIII		50–200 % нормы		50–200 AU			
Фактор IX		60–140 % нормы		60–140 AU			
Фактор X		60–130 % нормы		60–130 AU			
Фактор XI		65–135 % нормы		65–135 AU			
Фактор XII		65–150 % нормы		65–150 AU			
Фактор XII (фибринстабилизирующий фактор)		W(C,O)		Минимальный уровень гемостаза 0,02–0,05 ЕД/мл		× 1000	20–50 ЕД/л или 1–2 AU
				1–2 % нормы		× 1	
Продукты деградации фибрина (D-димер)	P(C)	Взрослые 68–494 мкг/л Среднее значение: 207	× 1	68–494 мкг/л Среднее значение: 207	Pittet et al.		
Фибриноген	(NaC)	Новорожденные: 125–300 мг/дл Взрослые: 200–400	× 0,01	1,25–3,00 г/л 2,00–4,00			
Количество эритроцитов	W(E)		× 1	× 10 ¹² кл./л			
		Пуповинная кровь		10 ⁶ кл./мкл 3,9–5,5		3,9–5,5	
		1–3 дня		4,0–6,6		4,0–6,6	
		1 нед.		3,9–6,3		3,9–6,3	
		2 нед.		3,6–6,2		3,6–6,2	
		1 мес.		3,0–5,4		3,0–5,4	
		2 мес.		2,7–4,9		2,7–4,9	
		3–6 мес.		3,1–4,5		3,1–4,5	
		0,5–2 года		3,7–5,3		3,7–5,3	
		2–6 лет		3,9–5,3		3,9–5,3	
		6–12 лет		4,0–5,2		4,0–5,2	
		12–18 лет, Муж		4,5–5,3		4,5–5,3	
		12–18 лет, Жен		4,1–5,1		4,1–5,1	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф-перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Гематокрит рассчитывают на основании показателя среднего объема эритроцита (MCV) и количества эритроцитов	W(E)		Доля эритроцитов (%) (объем эритроцитов/ объем всех клеток крови × 100)	× 0,01	Объемная доля (объем эритроцитов/объем всех клеток крови)		
		1 день	48–69 %		0,48–0,69		
		2 дня	48–75 %		0,48–0,75		
		3 дня	44–72 %		0,44–0,72		
		2 мес.	28–42 %		0,28–0,42		
		6–12 лет	35–45 %		0,35–0,45		
		12–18 лет, Муж	37–49 %		0,37–0,49		
		Жен	36–46 %		0,36–0,46		
		18–49 лет, Муж	41–53 %		0,41–0,53		
		Жен	36–46 %		0,36–0,46		
Гемоглобин	W(E)		г/дл	× 0,155	ммоль/л		MM 64 500
		1–3 дня	14,5–22,5		2,25–3,49		
		2 мес.	9,0–14,0		1,40–2,17		
		6–12 лет	11,5–15,5		1,78–2,40		
		12–18 лет, Муж	13,0–16,0		2,02–2,48		
		Жен	12,0–16,0		1,86–2,48		
		18–49 лет, Муж	13,5–17,5		2,09–2,27		
		Жен	12,0–16,0		1,86–2,48		
P(H)	См. Кровь, химические элементы						
Эритроцитарные показатели							
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	W(E)		пг/эритроцит	× 0,0155	фмоль/эритроцит		
		Рождение	31–37		0,48–0,57		
		1–3 дня	31–37		0,48–0,57		
		1 нед. — 1 мес.	28–40		0,43–0,62		
		2 мес.	26–34		0,40–0,53		
		3–6 мес.	25–35		0,39–0,54		
		0,5–2 года	23–31		0,36–0,48		
		2–6 лет	24–30		0,37–0,47		
		6–12 лет	25–33		0,39–0,51		
		12–18 лет	25–35		0,39–0,54		
		18–49 лет	26–34		0,40–0,53		
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (показатель MCHC)	W(E)		гб/эритроцит (%) или количество гб (г)/объем эритроцита (дл)	× 0,155	ммоль гб/объем эритроцита (л)		
		Новорожденный	30–36		4,65–5,58		
		1–3 дня	29–37		4,50–5,74		
		1–2 нед.	28–38		4,34–5,89		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
		1-2 мес.	29-37		4,50-5,74		
		3 мес. - 2 года	30-36		4,65-5,58		
		2-18 лет	31-37		4,81-5,74		
		>18 лет	31-37		4,81-5,74		
Средний объем эритроцита (показатель MCV)	W(E)		мкм ³	× 1	фл		
		1-3 дня	95-121		95-121		
		0,5-2 года	70-86		70-86		
		6-12 лет	77-95		77-95		
		12-18 л. Муж	78-98		78-98		
		Жен	78-102		78-102		
		18-49 лет, Муж	80-100		80-100		
		Жен	80-100		80-100		
СОЭ (модифицированный метод Вестергрена)	W(E)		мм/ч	× 1	мм/ч		
		Дети	0-10		0-10		
		Взрослые < 50 лет, Муж	0-15		0-15		
		Жен	0-20		0-20		
		Дети	0-13		0-13		
		Взрослые, Муж	0-9		0-9		
Метод Винтроба	W(E)	Жен	0-20	× 1	0-20		
		Дети	0-13		0-13		
ZETA			41-54 %		41-54 AU		
Уровень лейкоцитов	W(E)		× 1000 кл./мкл	× 1	× 10 ⁹ кл./л		
		Новорожденный	9,0-30,0		9,0-30,0		
		1 сут	9,4-34,0		9,4-34,0		
		1 мес.	5,0-19,5		5,0-19,5		
		1-3 года	6,0-17,5		6,0-17,5		
		4-7 лет	5,5-15,5		5,5-15,5		
		8-13 лет	4,5-13,5		4,5-13,5		
		Взрослые	4,5-11,0		4,5-11,0		
Лейкоцитарная формула	W(E)	%		× 0.01	Доля от единицы		
Миелоциты		0	0				
Палочкоядерные нейтрофилы		3-5	0,03-0,05				
Сегментоядерные нейтрофилы		54-62	0,54-0,62				
Лимфоциты		25-33	0,25-0,33				
Моноциты		3-7	0,03-0,07				
Эозинофилы		1-3	0,01-0,03				
Базофилы		0-0,75	0-0,0075				

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коеф. перевод	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
		кл./мкл			$\times 10^6$ кл./л		
Миелоциты	W(E)	0		$\times 1$	0		
Палочкоядерные нейтрофилы		150–400			150–400		
Сегментоядерные нейтрофилы		3000–5800			3000–5800		
Лимфоциты		1500–3000			1500–3000		
Моноциты		285–500			285–500		
Эозинофилы		50–250			50–250		
Базофилы		15–50			15–50		
			Возраст				
Подгруппы лимфоцитов	W(E)	2–3 мес.	4–8 мес.	12–23 мес.	24–59 мес.		Denny et al.
Среднее абсолютное количество лимфоцитов, общее		$5,68 \times 10^9/\text{л}$	$5,99 \times 10^9/\text{л}$	$5,16 \times 10^9/\text{л}$	$4,06 \times 10^9/\text{л}$		
5–95-й перцентиль		2,92–8,84	3,61–8,84	2,18–8,27	2,40–5,89		
Средний уровень CD3-лимфоцитов		$4,03 \times 10^9/\text{л}$	$4,27 \times 10^9/\text{л}$	$3,33 \times 10^9/\text{л}$	$3,04 \times 10^9/\text{л}$		
5–95-й перцентиль		2,07–6,54	2,28–6,45	1,46–5,44	1,61–4,23		
Средний уровень CD4-лимфоцитов		$2,83 \times 10^9/\text{л}$	$2,95 \times 10^9/\text{л}$	$2,07 \times 10^9/\text{л}$	$1,80 \times 10^9/\text{л}$		
5–95-й перцентиль		1,46–5,11	1,69–4,60	1,02–3,60	0,90–2,86		
Средний уровень CD8-лимфоцитов		$1,41 \times 10^9/\text{л}$	$1,45 \times 10^9/\text{л}$	$1,32 \times 10^9/\text{л}$	$1,18 \times 10^9/\text{л}$		
5–95-й перцентиль		0,65–2,45	0,72–2,49	0,57–2,23	0,63–1,91		
Средний уровень лимфоцитов (%)		66	64	59	50		
5–95-й перцентиль		55–78	45–79	44–72	38–64		
Средний уровень CD3-лимфоцитов (%)		72	71	66	72		
5–95-й перцентиль		60–87	57–84	53–81	62–80		
Средний уровень CD4-лимфоцитов (%)		52	49	43	42		
5–95-й перцентиль		41–64	36–61	31–54	35–51		
Средний уровень CD8-лимфоцитов (%)		25	24	25	30		
5–95-й перцентиль		16–35	16–34	16–38	22–38		
Осмотическая стойкость эритроцитов рН = 7,4 при 20 °С	W(H)	%NaCl (г/дл)	Гемолиз (%)	$\times 0,01$ (для доли гемолизированных эритроцитов)	NaCl (г/л)	Доля гемолизированных эритроцитов	
		0,30	97–100		3,0	0,97–1,00	
		0,35	90–99		3,5	0,90–0,99	
		0,40	50–95		4,0	0,50–0,95	
		0,45	5–45		4,5	0,05–0,45	
		0,50	0–6		5,0	0,00–0,06	
		0,55	0		5,5	0,00	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (СИА)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
		%NaCl (г/л)	Гемолиз (%)		NaCl (г/л)	Доля гемолизированных эритроцитов	
Осмотическая стойкость эритроцитов (инкубация в стерильных условиях) при 37 °С		0,20	95-100	× 0,01 (для доли гемолизированных эритроцитов)	2,0	0,95-1,00	
		0,30	85-100		3,0	0,85-1,00	
		0,35	75-100		3,5	0,75-1,00	
		0,40	65-100		4,0	0,65-1,00	
		0,45	55-95		4,5	0,55-0,95	
		0,50	40-85		5,0	0,40-0,85	
		0,55	15-70		5,5	0,15-0,70	
		0,60	0-40		6,0	0,00-0,40	
		0,65	0-10		6,5	0,00-0,10	
		0,70	0-5		7,0	0,00-0,05	
		0,85	0		8,5	0,00	
Частичное тромбопластиновое время неактивированное Активированное, см. АЧТВ	W(NaC)	60-85 с (плателин)			60-85 с		
Число тромбоцитов	W(E)	× 10 ³ /мкл		× 10 ⁶	× 10 ⁹ /л		Buck
		Новорожденные: 84-478 (через 1 нед. — аналогично взрослым)			84-478		
		Взрослые: 150-400			150-400		
ПВ (по Квику)	W (NaC)	В целом 11-15 с (варьирует от типа тромбопластина)		× 1	11-15 с		
		У новорожденных увеличено на 2-3 с			У новорожденных увеличено на 2-3 с		
		МНО определяют только у тех пациентов, которые получают производные кумарина			МНО определяют только у тех пациентов, которые получают производные кумарина		
		<i>Заболевание</i>	<i>МНО</i>		<i>Заболевание</i>	<i>МНО</i>	
		Тромбоз глубоких вен	2,0-3,0		Тромбоз глубоких вен	2,0-3,0	
		Протезирование клапана сердца	2,5-3,0		Протезирование клапана сердца	2,5-3,0	
ПВ (определение в две стадии по Уэру и Сигерсу)	W(NaC)	18-22 с			18-22 с		
Объем эритроцита	W(H)	Муж 20-36 мл/кг		× 0,001	Муж 0,020-0,036 мл/кг		
		Жен 19-31			Жен 0,019-0,031		
Количество ретикулоцитов	W (E,H,O)	Взрослые: 0,5-1,5 % эритроцитов или 25 000-75 000/мкл		× 0,01 × 10 ⁶	Взрослые: 0,005-0,015 % эритроцитов или (25 000-75 000) × 10 ⁹ /л		
	W				Доли единицы		
		1 день	0,4-6,0	× 0,01	0,004-0,060		
		7 дней	<0,1-1,3		<0,001-0,013		
		1-4 нед.	<1,0-1,2		<0,001-0,012		
		5-6 нед.	<0,1-2,4		<0,001-0,024		
		7-8 нед.	0,1-2,9		0,001-0,029		
		9-10 нед.	<0,1-2,6		<0,001-0,026		
11-12 нед.	0,1-1,3	0,001-0,013					

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Исследование на серповидноклеточную анемию, см. Эритроциты							
С метабисульфитом натрия	W(E,H,O)	Отрицательный					
С дитионом	W(E,H,O)	Отрицательный					
Тест на гемолиз в растворе глюкозы для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии	W(C,O)	≤5 % гемолиз 6–10 % — сомнительный результат			≤ 0,05 гемолиз 0,06–0,10 — сомнительный результат		
Тромбиновое время	W(NaC)	Контрольное время ± 2 с, когда контрольное время 9–13 с			Контрольное время ± 2 с, когда контрольное время 9–13 с		
Проба Тренделенбурга		Менее 5–10 петехий в круге диаметром 2,5 см на предплечье (давление манжеты — среднее между систолическим и диастолическим, длительность воздействия — 5 мин), или 0–8 петехий в круге диаметром 6 см (50 мм рт. ст. в течение 15 мин), или 10–20 петехий в круге диаметром 5 см (80 мм рт. ст.)			Менее 5–10 петехий в круге диаметром 2,5 см на предплечье (давление манжеты среднее между систолическим и диастолическим, длительность воздействия — 5 мин), или 0–8 петехий в круге диаметром 6 см (50 мм рт. ст. в течение 15 мин), или 10–20 петехий в круге диаметром 5 см (80 мм рт. ст.)		
В. Химические вещества							
Ацетон Полуколичественно Количественно	S,P (O)	Отрицательно (<3 мг/дл) 0,3–2,0 мг/дл		× 0,1722	Отрицательно (<0,5 ммоль/л) 0,05–0,34 ммоль/л		
АКТГ	P (H)		нг/мл	× 1		нг/л	
		Пуповинная кровь:	130–160			130–160	
		1–7 дней с момента рождения	100–140			100–140	
		Взрослые 800 ч 1800 ч	25–100 < 50			25–100 < 50	
АлАТ	S	0–5 дней 1–19 лет	6–50 ЕД/л 5–45	× 1	6–50 ЕД/л 5–45		37 bw (Lockitch et al., 1988a)
Альбумин	P	Недоношенные 1 день	1,8–3,0 г/дл	× 10	18–30 г/л		g (Meites)
		Доношенные до 6 дней	3,9–5,0		25–34		
		< 5 лет	2,5–3,4		39–50		
		5–19 лет	4,0–5,3		40–53		
Альдолоза	S	10–24 мес. 25 мес. — 16 лет	3,4–11,8 ЕД/л 1,2–8,8		3,4–11,8 ЕД/л 1,2–8,8		j (Vinsapu et al.)
Альдостерон	S,P(H,E)	На спине		× 0,0277			(Esoterix Endocrinology), прием натрия не ограничен
		<i>Недоношенные новорожденные</i>					
		26–28 нед.	5–635 нг/дл		0,14–17,6 нмоль/л		
		31–35 нед.	19–141		0,53–3,9		
		<i>Доношенные новорожденные</i>					
		3 дня	7–184 нг/дл		0,19–5,1 нмоль/л		
		1 нед.	5–175		0,14–4,8		
		1–12 мес.	5–90		0,14–2,5		
		<i>Дети</i>			<i>В положении на спине</i>		
		1–2 года	7–54 нг/дл		0,19–1,5 нмоль/л		
2–10 лет	3–35	0,1–0,97					
10–15 лет	2–22	0,1–0,6					

Анализируемое вещество или структура	Образец	Возрастная норма (США)					Коэф. превращения	Возрастная норма (СИ)					Комментарий
		Недо- шенный новорож- денный	Доно- шенный новорож- денный					0-6 нед. мкмоль/л	0-1 мес. мкмоль/л	1-24 мес. мкмоль/л	2-18 лет мкмоль/л	Взрослые мкмоль/л	
Аминокислоты в плазме, ко- личественное исследование													Shapira et al.
		0-6 нед. мкмоль/л	0-1 мес. мкмоль/л	1-24 мес. мкмоль/л	2-18 лет мкмоль/л	Взрослые мкмоль/л		0-6 нед. мкмоль/л	0-1 мес. мкмоль/л	1-24 мес. мкмоль/л	2-18 лет мкмоль/л	Взрослые мкмоль/л	
1-метилгистидин		4-28	0-43	0-44	0-42	72-124		4-28	0-43	0-44	0-42	72-124	
3-метилгистидин		5-33	0-5	0-5	0-5	0		5-33	0-5	0-5	0-5	0	
Аланин		212-504	131-710	133-439	152-547	177-583		212-504	131-710	133-439	152-547	177-583	
Аргинин		34-96	6-140	12-133	10-140	15-128		34-96	6-140	12-133	10-140	15-128	
Аспарагин		90-295	29-132	21-95	23-112	35-74		90-295	29-132	21-95	23-112	35-74	
Аспарагиновая кислота		24-50	20-129	0-23	1-24	1-25		24-50	20-129	0-23	1-24	1-25	
Цитруллин		20-87	10-45	3-35	1-46	12-55		20-87	10-45	3-35	1-46	12-55	
Цистатионин		5-10	0-3	0-5	0-3	0-3		5-10	0-3	0-5	0-3	0-3	
Цистин		15-70	17-98	16-84	5-45	5-82		15-70	17-98	16-84	5-45	5-82	
Этаноламин		-	0-115	0-4	0-7	0-153		-	0-115	0-4	0-7	0-153	
Глутаминовая кислота		107-276	62-620	10-133	5-150	10-131		107-276	62-620	10-133	5-150	10-131	
Глутамин		248-850	376-709	246-1182	254-823	205-756		248-850	376-709	246-1182	254-823	205-756	
Глицин		298-602	232-740	81-436	127-341	151-490		298-602	232-740	81-436	127-341	151-490	
Гистидин		72-134	30-138	41-101	41-125	0-8		72-134	30-138	41-101	41-125	0-8	
Гидроксизин		0	0-7	0-7	0-2	0		0	0-7	0-7	0-2	0	
Гидроксипролин		Сле- ды - 80	0-91	0-63	3-45	0-53	× 1	Сле- ды - 80	0-91	0-63	3-45	0-53	
Изолейцин	P(H)	23-85	26-91	31-86	22-107	30-108		23-85	26-91	31-86	22-107	30-108	
Лейцин		151-220	48-160	47-155	49-216	72-201		151-220	48-160	47-155	49-216	72-201	
Лизин		128-255	92-325	52-196	48-284	0-39		128-255	92-325	52-196	48-284	0-39	
Метионин		37-91	10-60	9-42	7-47	10-42		37-91	10-60	9-42	7-47	10-42	
Орнитин		77-212	48-211	22-103	10-163	48-195		77-212	48-211	22-103	10-163	48-195	
Фенилаланин		98-213	38-137	31-75	26-91	35-85		98-213	38-137	31-75	26-91	35-85	
Фосфоэтанолламин		5-35	3-27	0-6	0-69	0-40		5-35	3-27	0-6	0-69	0-40	
Фосфосерин		10-45	7-47	1-20	1-30	2-14		10-45	7-47	1-20	1-30	2-14	
Пролин		92-310	110-417	52-298	59-369	97-329		92-310	110-417	52-298	59-369	97-329	
Саркозин		0	0-625	0	0-9	0		0	0-625	0	0-9	0	
Серин		127-248	99-395	71-186	69-187	58-181		127-248	99-395	71-186	69-187	58-181	
Таурин		151-411	46-492	15-143	10-170	54-210		151-411	46-492	15-143	10-170	54-210	
Треонин		150-330	90-329	24-174	35-226	60-225		150-330	90-329	24-174	35-226	60-225	
Триптофан		28-136	0-60	23-71	0-79	10-140		28-136	0-60	23-71	0-79	10-140	
Тирозин		147-420	55-147	22-108	24-115	34-112		147-420	55-147	22-108	24-115	34-112	
Валин		99-220	86-190	64-294	74-321	119-336		99-220	86-190	64-294	74-321	119-336	
α-аминоадипиновая к-та		0	0	0	0	0-6		0	0	0	0	0-6	
α-аминомасляная к-та		14-52	8-24	3-26	4-31	5-41		14-52	8-24	3-26	4-31	5-41	
β-аланин		0	0-10	0-7	0-7	0-12		0	0-10	0-7	0-7	0-12	
β-аминоизомасляная к-та		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
γ-аминомасляная к-та		0	0-2	0	0	0		0	0-2	0	0	0	
Аминолевулиновая к-та	S		15-23 мкг/дл (у детей ниже)				× 0,076		1,2-1,8 мкмоль/л				

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Аммиак	W	<30 дней	21-95 мкмоль/л	× 1	<30 дней	21-95 мкмоль/л	Diaz et al.
		1-12 мес.	18-74		1-12 мес.	18-74	
		1-14 лет	17-68		1-14 лет	17-68	
		>14 лет	19-71		>14 лет	19-71	
Амилаза	S,P	1-19 лет	30-100 ЕД/л	× 1	1-19 лет	30-100 ЕД/л	Lockitch et al. 1988a; Gillard et al.
Изоферменты	S,P (H)	Амилаза панкреатического сока (%)			Амилаза панкреатического сока (%)		
		Новорожденный — 8 мес.	0-34 %		0-34 %		
		9 мес. — 4 года	5-56 %		5-56 %		
		5-19 лет	23-59 %	23-59 %			
Андростендион	S	Половое развитие по Таннеру	Возраст (лет)	Муж.	× 0,03492		Esoterix Endocrinology
		1	<9,8	8-50 нг/дл		0,28-1,75	
		2	9,8-14,5	31-65		1,08-2,27	
		3	10,7-15,4	50-100		1,75-3,49	
		4	11,8-16,2	48-140		1,68-4,89	
		5	12,8-17,3	65-210		2,27-7,33	
		Взрослые	18-40	75-205		2,62-7,16	
		Половое развитие по Таннеру	Возраст (лет)	Жен.			
		1	<9,2	8-50 нг/дл		0,28-1,75	
		2	9,2-13,7	42-100		1,47-3,49	
		3	10,0-14,4	80-190		2,79-6,63	
		4	10,7-15,6	77-225		2,69-7,86	
		5	11,8-18,6	80-240		2,79-8,38	
		Взрослые	18-40	60-245		2,10-8,56	
После менопаузы		30-120	1,05-4,19				
Анионный промежуток (натрий - (хлориды + бикарбонат))	P(H)	7-16 мэкв/л		× 1	7-16 мэкв/л		
Титр антител к дезоксирибонуклеазе В	S	Возраст	Верхняя граница нормы	× 1	Возраст	Верхняя граница нормы	Kaplan et al.
		4-6 лет	240-480 ЕД		4-6 лет	240-480 ЕД	
		7-12 лет	480-800 ЕД		7-12 лет	480-800 ЕД	
АДГ (вазопрессин)	P(E)	Осмолярность плазмы, мосм/кг	АДГ плазмы, пг/мл	× 1	АДГ плазмы, нг/л		
		270-280	<1,5		<1,5		
		280-285	<2,5		<2,5		
		285-290	1-5		1-5		
		290-295	2-7		2-7		
		295-300	4-12		4-12		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Козф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
		Возраст	Верхняя граница нормы		Возраст	Верхняя граница нормы	
Титр антистрептолизина О	S	Возраст	Верхняя граница нормы		Возраст	Верхняя граница нормы	Kaplan et al.
		2-5 лет	120-160 единиц Тодда		2-5 лет	120-160 единиц Тодда	
		6-8 лет	240 единиц Тодда		6-8 лет	240 единиц Тодда	
		10-12 лет	320 единиц Тодда		10-12 лет	320 единиц Тодда	
α-антитрипсин	S	0-5 дней	143-440 мг/дл	× 0,01	1,43-4,40 г/л		Lockitch et al., 1988
		1-9 л	147-245		1,47-2,45		
		9-19 л	152-317		1,52-3,17		
Аполипопротеины							
A-1		2-12 мес.	133 ± 27 мг/дл	× 0,01	1,33 ± 0,27 г/л		Baroni et al.
		2-10 лет	143 ± 18		1,43 ± 0,18		
B		2-12 мес.	73 ± 16 мг/дл	× 0,01	0,73 ± 0,16 г/л		
		2-10 лет	78 ± 17		0,78 ± 0,17		
CII		2-12 мес.	47,0 ± 16 мг/л	× 0,01	47,0 ± 16 мг/л		
		2-10 лет	41,0 ± 16		41,0 ± 16		
CIII		2-12 мес.	76,0 ± 29 мг/л	× 0,01	76,0 ± 29 мг/л		
		2-10 лет	69,0 ± 22		69,0 ± 22		
E	S	2-12 мес.	41,0 ± 9 мг/л	× 1	41,0 ± 9 мг/л		
		2-10 лет	39,0 ± 10		39,0 ± 10		
Липопротеид (а)		2-12 мес.	42,0 ± 36 мг/л	× 10	42,0 ± 36 мг/л		С помощью иммуногурбиметрии (Laskowska-Klita et al.)
		2-10 лет	64,0 ± 57		64,0 ± 57		
		6-16 лет			6-16 лет		
		Среднее значение: 19 мг/дл			Среднее значение: 190 мг/л		
		Диапазон: 11-95 мг/дл			Диапазон: 110-950 мг/л		
Аскорбиновая кислота, см. Витамин С							
АсАТ	S	0-5 дней	35-140 ЕД/л	× 1	35-140 ЕД/л		37 b (Lockitch et al., 1988b)
		1-9 лет	15-55		15-55		
		10-19 лет	5-45		5-45		
Избыток оснований	W(H)		ммоль/л	× 1	ммоль/л		
		Новорожденный	(-10)-(-2)		(-10)-(-2)		
		Ребенок грудного возраста	(-7)-(-1)		(-7)-(-1)		
		Ребенок старшего возраста	(-4)-(+2)		(-4)-(+2)		
		Подростки, взрослые	(-3)-(+3)		(-3)-(+3)		
Бикарбонаты	S,P	Артериальная кровь	21-28 ммоль/л	× 1	21-28 ммоль/л		
		Венозная кровь	22-29		22-29		
Желчные кислоты, общее количество	S, натощак	0,3-2,3 мкг/мл		× 1	0,3-2,3 мкг/мл		
	S, 2 ч после еды	1,8-3,2 мкг/мл			1,8-3,2 мкг/мл		
	F	120-225 мг/сут			120-225 мг/сут		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
			Недоношенные новорожденные (мг/дл)		Недоношенные ново- рожденные (мг/дл)	Доношенные новорож- денные (мг/дл)		
Билирубин, общий	S,P	Кровь из пу- повины	<2,0	<2,0	× 17,10	<34	<34	
		0-1 день	<8,0	<6,0		<137	<103	
		1-2 дня	<12,0	<8,0		<205	<137	
		2-5 дней	<16,0	<12,0		<274	<205	
		>5 дней	<20,0	<10		<340	<171	
Билирубин, конъюгированный	S	0-0,2 мг/дл			× 17,10	0-3,4 мкмоль/л		
Время кровотечения по Айви		Норма 2-7 мин		× 1	2-7 мин			
		Пограничное значение: 7-11 мин			7-11 мин			
Время кровотечения с помощью аппарата Simplate		2,75-8 мин			2,75-8 мин			
Объем крови	W(H)	Муж.: 52-83 мл/кг		× 0,001	Муж.: 0,052-0,083 л/кг			
		Жен.: 50-75 мл/кг			Жен.: 0,05-0,075 л/кг			
Агглютинирующие антитела к возбудителю бруцеллеза	S	≤ 1:8		× 1	≤ 1:8			
C-пептид инсулина	S	Дети: 8 ч утра натощак	0,4-2,2 нг/мл		× 1	0,4-2,2 мкг/л		Esoterix Endocri- nology
C-реактивный белок	S	Кровь из пуповины	52-1330 нг/мл		× 1	52-1330 нг/мл		k (Unten и Kohama)
		2-12 лет	67-1800			67-1800		
Высокочувствительный C-реактивный белок	S	Показатели: геометрическое среднее (мг/л) (сред- нее ± 2 SD)		× 1	Показатели: геометрическое среднее (мг/л) (среднее ± 2 SD)		Chenillot et al.	
		Муж.	Жен.		Муж.	Жен.		
		5-14 лет: 0,37 мг/л (0,17-1,07)	0,38 мг/л (0,17-1,10)		5-14 лет: 0,37 мг/л (0,17-1,07)	0,38 мг/л (0,17-1,10)		
		15-28 лет: 0,47 мг/л (0,31-1,38)	0,62 мг/л (0,20-1,90)		15-28 лет: 0,47 мг/л (0,31-1,38)	0,62 мг/л (0,20-1,90)		
		29-75 лет: 0,98 мг/л (0,34-1,90)	0,98 мг/л (0,31-3,13)		29-75 лет: 0,98 мг/л (0,34-1,90)	0,98 мг/л (0,31-3,13)		
Кальцитонин	S,P(H,E)	Муж.	Жен.		× 0,28	Муж.	Жен.	Nichols Institute Diagnostics
		3-26 пг/мл	2-17 пг/мл			0,8-7,2 пмоль/л	0,6-4,7 пмоль/л	
		У новорожденных — выше						
Кальций, ионизированный (Ca)	S,P(H), W(H)		мг/дл			ммоль/л		
		Пуповинная кровь	5,0-6,0		× 0,25	1,25-1,50		
		Новорожденный, 3-24 ч	4,3-5,1			1,07-1,27		
		24-48 ч	4,0-4,7			1,00-1,17		
		Более старший возраст	4,8-4,92			1,12-1,23		
		мг/дл		× 0,5	ммоль/л			
Кальций, общий	S	Пуповинная кровь	9,0-11,5		× 0,25	2,25-2,88		
		Новорожденный, 3-24 ч	9,0-10,6			2,3-2,65		
		24-48 ч	7,0-12,0			1,75-3,0		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий		
		4-7 дней	9,0-10,9		2,25-2,73				
		Ребенок	8,8-10,8		2,2-2,70				
		Подростки и взрослые	8,4-10,2		2,1-2,55				
Парциальное давление CO ₂ , Pco ₂	W(H)		мм рт. ст.	× 0,1333	кПа				
		Новорожденный	27-40		3,6-5,3				
		Ребенок грудного возраста	27-41		3,6-5,5				
		Старший возраст, Муж	35-48		4,7-6,4				
		Жен	32-45		4,3-6,0				
CO ₂ , общее количество	S.P(H)		ммоль/л	× 1	ммоль/л				
		Пуповинная кровь	14-22		14-22				
		Недоношенный новорожденный	14-27		14-27				
		Новорожденный	13-22		13-22				
		Ребенок грудного возраста	20-28		20-28				
		Ребенок старшего возраста	20-28		20-28				
Карбоксигемоглобин	W(E)	Некурящие	< 2 % НЬСО	× 0,01	Доля НЬСО < 0,02				
		Курящие	< 10 %		< 0,10				
		Смертельное количество	> 50 %		> 0,5				
Карнитин	P	мкмоль/л			× 1	мкмоль/л			Schmidt-Sommerdeld et al.
		Возраст	Общий	Свободный		Возраст	Общий	Свободный	
		1 день	36,4 ± 10,8	20,1 ± 6,7		1 день	36,4 ± 10,8	20,1 ± 6,7	
		2-7 дней	25,2 ± 4,1	14,9 ± 3,0		2-7 дней	25,2 ± 4,1	14,9 ± 3,0	
		8-28 дней	36,7 ± 10,5	27,6 ± 9,7		8-28 дней	36,7 ± 10,5	27,6 ± 9,7	
		29 дней - 1 год	47,6 ± 7,7	35,5 ± 6,5		29 дней - 1 год	47,6 ± 7,7	35,5 ± 6,5	
		1-6 лет	54,4 ± 9,9	41,7 ± 7,9		1-6 лет	54,4 ± 9,9	41,7 ± 7,9	
		6-10 лет	56,2 ± 11,4	41,4 ± 10,0		6-10 лет	56,2 ± 11,4	41,4 ± 10,0	
		10-17 лет	53,4 ± 9,5	39,4 ± 8,7		10-17 лет	53,4 ± 9,5	39,4 ± 8,7	
		22-60 лет	54,0 ± 12,6	39,1 ± 8,6		22-60 лет	54,0 ± 12,6	39,1 ± 8,6	
β-каротин	S		нг/мл	× 0,0186	ммоль/л				
		Новорожденные	20-70		0,37-1,30				
		Дети	40-130		0,74-2,42				
		Подростки и взрослые	60-200		1,12-3,72				
Катехоламины, фракции	P(E)	Норадреналин	пг/мл	× 5,911					
		В положении на спине	100-400		591-2,364 пмоль/л				
		В положении стоя	300-900		1,773-5,320				
		Адреналин	пг/мл						
		В положении на спине	< 70		< 382 пмоль/л				
		В положении стоя	< 100		< 546				
Дофамин (изменения при положении тела отсутствуют)	< 30 пг/мл	× 6,528	< 196 пмоль/л (изменения при положении тела отсутствуют)						

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)			Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)				Комментарий
Церулоплазмин	S	0-5 дней		5-26 мг/дл	× 10	50-260 мг/л				CS (Lockitch et al., 1988b)
		1-19 лет		20-46 мг/дл		200-460 мг/л				
Хлориды	S,P(H)	Кровь из пуповины		96-104 ммоль/л		96-104 ммоль/л				
		Новорожденный		97-110		97-110				
		Более старший возраст		98-106		98-106				
Холестерин, общий	S	1-3 года		45-182 мг/дл	× 0,0259	1,15-4,70 ммоль/л				j (Lockitch et al., 1988b)
		4-6 лет		109-189		2,80-4,80				
	S	Муж (процентиля)				Муж (процентиля)				Mayo Laboratories
		Возраст (лет)	5	75	95	Возраст (лет)	5	75	95	
		6-4	126	172	191 мг/дл	6-4	3,26	4,45	4,94 ммоль/л	
		10-14	130	179	204	10-14	3,36	4,63	5,28	
		15-19	114	167	198	15-19	2,95	4,32	5,12	
		Жен (процентиля)				Жен (процентиля)				
		Возраст (лет)	5	75	95	Возраст (лет)	5	75	95	
		6-9	122	173	209 мг/дл	6-9	3,16	4,47	5,41 ммоль/л	
10-14	124	174	217	10-14	3,21	4,50	5,61			
15-19	125	175	212	15-19	3,23	4,53	5,48			
Хорионический гонадотропин	S, P(E)	У детей и мужчин не определяется								Abbott
В-субъединица хорионического гонадотропина		Жен, после зачатия		мМЕ/мл	× 1	МЕ/л				
		1-2 нед.		9-130		9-130				
		2-3 нед.		75-2600		75-2600				
		3-4 нед.		850-20 800		850-20 800				
		4-5 нед.		4000-100 200		4000-100 200				
		5-10 нед.		11 500-289 000		11 500-289 000				
		10-14 нед.		18 300-137 000		18 300-137 000				
Компоненты комплемента										
Общая гемолитическая активность комплемента (CH ₅₀)	P(E)	75-160 ЕД/мл			× 1	75-160 ЕД/мл				
Общая скорость распада комплемента (функционально)	P(E)	Примерно 10-20 %			× 0,01	Примерно 0,1-0,2 (доля скорости распада)				
		Недостаточность > 50 %				> 0,5 (доля скорости распада)				
Компоненты классического пути комплемента										
C1q	S				× 10	мг/л				
		Кровь из пуповины		1,0-14,9		10-149				
		1 мес.		2,2-6,2		22-62				
		6 мес.		1,2-7,6		12-76				
		Взрослые		5,1-7,9		51-79				
C1г	S	2,5-3,8 мг/дл			× 10	25-38				
C1s (C1-эстераза)	S	2,5-3,8 мг/дл			× 10	25-38				

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
С2	S		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	1,6–2,8		16–28		
		1 мес.	1,9–3,9		19–39		
		6 мес.	2,4–3,6		24–36		
		Взрослые	1,6–4,0		16–40		
С3	S		мг/дл	× 10	мг/л		s (Meites)
		Кровь из пуповины	57–116		570–1160		
		1–3 мес.	53–131		530–1310		
		3 мес. — 1 год	62–180		620–1800		
		1–10 лет	77–195		770–1950		
Взрослые	83–177	830–1770					
С4	S		мг/дл	× 10	мг/л		s (Meites)
		Кровь из пуповины	7–23		70–230		
		1–3 мес.	7–27		70–270		
		3 мес. — 10 лет	7–40		70–400		
		Взрослые	15–45		150–450		
С5	S		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	3,4–6,2		34–62		
		1 мес.	2,3–6,3		23–63		
		6 мес.	2,4–6,4		24–64		
		Взрослые	3,8–9,0		38–90		
С6	S		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	1,0–4,2		10–42		
		1 мес.	2,2–5,2		22–52		
		6 мес.	3,7–7,1		37–71		
		Взрослые	4,0–7,2		40–72		
С7	S	4,9–7,0 мг/дл		× 10	49–70 мг/л		
С8	S	4,3–6,3 мг/дл		× 10	43–63 мг/л		
С9	S	4,7–6,9 мг/дл		× 10	47–69 мг/л		
Компоненты альтернативного пути комплемента							
С4-связывающий белок	S	18,0–32,0 мг/дл		× 10	180–320 мг/л		
Фактор В (проактиватор компонента С3)	P(E)		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	7,8–15,8		78–158		
		1 мес.	6,2–28,6		62–286		
		6 мес.	16,9–29,3		169–293		
		Взрослые	14,7–33,5		147–335		
Нефелометрия	S	Новорожденные	14–33 мг/дл	× 10	140–330 мг/дл		
		Взрослые	20–45		200–450		
Пропердин			мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	1,3–1,7		13–17		
		1 мес.	0,6–2,2		6–22		
		6 мес.	1,3–2,5		13–25		
		Взрослые	2,0–3,6		20–36		

Анализируемое вещество или фермент	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
			мг/дл		мг/л		
Регуляторный белок b1H-глобулин (активатор инактиватора СЗб)	S		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	26-42		260-420		
		1 мес.	24-56		240-560		
		6 мес.	33-61		330-610		
		Взрослые	40-72		400-720		
С1-ингибитор (ингибитор эстеразы)	P(E)	17,4-24,0 мг/дл		× 10	174-240 мг/л		
Скорость распада компонента (функционально)	S	< 20 % распада		× 0,01	< 0,20 (доля распада)		
		Недостаточность > 50 % распада			> 0,50 (доля распада)		
СЗб-инактиватор	S		мг/дл	× 10	мг/л		
		Кровь из пуповины	1,8-2,6		18-26		
		1 мес.	1,5-3,9		15-39		
		6 мес.	2,3-4,3		23-43		
		Взрослые	2,6-5,4		26-54		
Пиритин S	S	41,8-60,0 мг/дл		× 10	418-600 мг/л		
Медь	S	0-5 дней	9-46 мкг/дл	× 0,157	1,4-7,2 мкмоль/л		cd (Lockitch et al., 1988c)
		1-9 лет	80-150		12,6-23,6		
		10-14 лет	80-121		12,6-19,0		
		15-19 лет	64-160		11,3-25,2		
Кортизол	S,P(H)		мкг/мл	× 27,59	нмоль/л		
		Новорожденный	1-24		28-662		
		Взрослые, 8.00 ч	5-23		138-635		
		16.00 ч	3-15		82-413		
		20.00 ч	<50 % 8.00 ч	× 0,01	Доля 8.00 ч <0,50		
Креатинфосфокиназа	S	Кровь из пуповины	70-380 ЕД/л	× 1	70-380 ЕД/л		30 b (Jedeikin et al.)
		5-8 ч	214-1175		214-1175		
		24-33 ч	130-1,00		130-1200		
		72-100 ч	87-725		87-725		
		Взрослые	5-130		5-130		
Изоферменты креатинфосфокиназы	S		МВ (%)		ВВ (%)		
		Кровь из пуповины	0,3-3,1		0,3-10,5		
		5-8 ч	1,7-7,9		3,6-13,4		
		24-33 ч	1,8-5,0		2,3-8,6		
		72-100 ч	1,4-5,4		5,1-13,3		
		Взрослые	0-2 %		0		
Креатинин							
Яффе, ферментный метод	SP		мг/дл	× 88,4	мкмоль/л		
		Кровь из пуповины	0,6-1,2		53-106		
		Новорожденный	0,3-1,0		27-88		
		Ребенок грудного возраста	0,2-0,4		18-35		
		Ребенок старшего возраста	0,3-0,7		27-62		
		Подросток	0,5-1,0		44-88		
		Взрослые, Муж	0,6-1,2		53-106		
Жен	0,5-1,1	44-97					

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (СИ)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
Яффе, ручной метод	S,P	0,8–1,5 мг/дл		× 88,4	70–133 мкмоль/л			
Клиреис креатинина (эндогенного)	S, P и U	Новорожденные: 40–65 мл/мин/1,73 м ²						
		< 40 лет: Муж.: 97–137						
		Жен.: 88–128						
		Снижение: примерно на 6,5 мл/мин/десятилетие						
цАМФ	P(E)	Муж, нг/мл		× 3,04	Муж, нмоль/л			
		5,6–10,9			17–33			
		Жен: 3,6–8,9			Жен: 11–27			
ДЭА	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж.	× 0,0347			Esoterix Endocrinology
		1	< 9,8	31–345 нг/дл		1,07–11,96 нмоль/л		
		2	9,8–14,5	110–495		3,81–17,16		
		3	10,7–15,4	170–585		5,89–20,28		
		4	11,8–16,2	160–640		5,55–22,19		
		5	12,8–17,3	250–900		8,67–31,21		
			Взрослые женщины (лет)	160–800		5,55–27,74		
		1	< 9,2	31–345 нг/дл		1,07–11,96 нмоль/л		
		2	9,2–13,7	150–570		5,20–19,76		
		3	10,0–14,4	200–600		6,93–20,80		
		4	10,7–15,6	200–780		6,93–24,27		
		5	11,8–18,6	215–850		7,45–29,47		
		Взрослые	Фолликулярная фаза цикла	160–800		5,55–27,74		
			Лютеиновая фаза цикла	160–800		5,55–27,74		
		ДЭА-сульфат	S	Стадия полового развития по Таннеру		Возраст (лет)	Муж.	
1	<9,8			13–83 мкг/дл	0,34–2,16 мкмоль/л			
2	9,8–14,5			42–109	1,09–2,83			
3	10,7–15,4			48–200	1,25–5,2			
4	11,8–16,2			102–385	2,65–10,01			
5	12,8–17,3			120–370	3,12–9,62			
	21–30			100–460	2,60–11,96			
Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)			Жен.				
1	<9,2			19–144 мкг/дл	0,49–2,96 мкмоль/л			
2	9,2–13,7			34–129	0,88–3,35			
3	10,0–14,4			321–226	0,83–8,48			
4	10,7–15,6			58–260	1,51–6,76			
5	11,8–18,6			44–248	1,14–6,45			

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)			Козф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
11-дезоксикортикостерон	S	Новорожденный		Очень высокий	× 0,03026	Очень высокий		Esoterix Endocrinology
		1-12 мес.		7-49 нг/дл		0,2-1,5 нмоль/л		
		Препубертатный возраст (2-10 лет)		2-34 нг/дл		0,1-1 нмоль/л		
		Пубертатный возраст и взрослые		2-19 нг/дл		0,1-0,6 нмоль/л		
11-дезоксикортизол	S	Доношенный новорожденный, 3 дня		13-147	× 0,02886	0,38-4,24		Esoterix Endocrinology
		Доношенный ребенок, 1-12 мес.		<10-156		<0,29-4,50		
		Ребенок препубертатного возраста (8,00 ч)		20-155		0,58-4,47		
		Ребенок пубертатного возраста и взрослые (8,00 ч)		12-158		0,35-4,56		
Дигидротестостерон	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж	× 0,0344			Esoterix Endocrinology
		1	< 9,8	< 3 нг/дл		< 0,10 нмоль/л		
		2	9,8-14,5	3-17		0,10-0,59		
		3	10,7-15,4	8-33		0,28-1,14		
		4	11,8-16,2	22-52		0,76-1,79		
		5	12,8-17,3	24-65		0,83-2,24		
	S		Взрослые		30-85	× 0,0344	1,03-2,93	
		Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Жеи.				
		1	< 9,2	< 3 нг/дл	< 0,10 нмоль/л			
		2	9,2-13,7	5-12	0,17-0,41			
		3	10,0-14,4	7-19	0,24-0,65			
		4	10,7-15,6	4-13	0,14-0,45			
		5	11,8-18,6	3-18	0,10-0,62			
		Взрослые	Фолликулярная фаза цикла	4-22	0,14-0,76			
	Лютеиновая фаза цикла	4-22	0,14-0,76					
Тест на всасывание дисахаридов	S	Изменение уровня глюкозы по сравнению с показателем натощак			× 0,055	Изменение уровня глюкозы по сравнению с показателем натощак		
		Норма		>30 мг/дл		Норма	> 1,67 ммоль/л	
		Сомнительный результат		20-30		Сомнительный результат	1,11-1,67	
		Патология		< 20		Патология	< 1,11	
Эритропоэтин								
Радиоиммунологическое исследование	S	<5-20 МЕД/л			× 1	<5-20 ЕД/л		
Гематлутинация		25-125				25-125		
Биологическое исследование		5-18				5-18		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)			Коэф. поправки	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
Эстрадиол	S	Стадия поло- вого развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж.	× 36,71			Esoterix Endocri- nology	
		1	< 9,8	0,5-1,1 нг/дл					18-40 пмоль/л
		2	9,8-14,5	0,5-1,6					18-59
		3	10,7-15,4	0,5-2,5					18-92
		4	11,8-16,2	1,0-3,6					37-132
		5	12,8-17,3	1,0-3,6					37-132
			Взрослые женщины (лет)	0,8-3,5					29-128
		1	< 9,2	0,5-2,0 нг/дл					18-73 пмоль/л
		2	9,2-13,7	1,0-2,4					37-88
		3	10,0-14,4	0,7-6,0					26-220
		4	10,7-15,6	2,1-8,5					77-312
		5	11,8-18,6	3,4-17					125-624
		Взрослые	Фолликулярная фаза	3-10					110-367
			Лютеиновая фаза	7-30					257-1100
Эстриол, свободный	S	Беременность (нед.)	мкг/л		× 3,47				
		25	3,5-10,0						нмоль/л
		28	4,0-12,5						12,1-34,7
		30	4,5-14,0						13,9-43,4
		32	5,0-16,0						15,6-48,6
		34	5,5-18,5						17,4-55,5
		36	7,0-25,0						19,1-64,2
		37	8,0-28,0						24,3-86,8
		38	9,0-32,0						27,8-97,2
		39	10,0-34,0						31,2-111,0
		40-41	10,5-25,0						34,7-118,0
Эстриол, общий	S	Беременность (нед.)	нг/мл		× 3,467				
		24-28	30-170						нмоль/л
		28-32	40-220						104-590
		32-36	60-280						140-760
		36-40	80-350						208-970
		Взрослые, мужчины и не- беременные женщины	< 2						280-1210
Эстрогены, общее количество	S		пг/мл		× 1				
		Дети	< 30						нг/л
		Муж	40-115						< 30
		Жен (день цикла)							40-115
		11-20-й	61-394						
		21-30-й	122-437						61-394
Девочки препубертатного возраста	156-350		122-437						
			156-350						

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)			Козф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Свободные жирные кислоты	S	Недоношенные новорожденные	< 40			< 40		Meites; Bonnefont et al.
		10-55 дней	0,15-0,71 ммоль/л		× 1	0,15-0,71 ммоль/л		
	W	1-12 мес.	0,5-1,6 ммоль/л		× 1	0,5-1,6 ммоль/л		
		1-7 лет	0,6-1,5			0,6-1,5		
		7-15 лет	0,2-1,1			0,2-1,1		
Ферритин	S		нг/мл		× 1	мкг/л		
		Новорожденные	25-200			25-200		
		1 мес.	200-600			200-600		
		2-5 мес.	50-200			50-200		
		6 мес.-15 л	7-140			7-140		
		Взрослые, Муж.	15-200			15-200		
		Жен.	12-150			12-150		
α-фетопротеин	S	Беременность (нед.)	Средний уровень (нг/мл)		× 1	Средний уровень (мкг/л)		
		15	34			34		
		16	38			38		
		17	44			44		
		18	49			49		
		19	56,5			56,5		
		20	66			66		
Фолат	S	Новорожденный: 7,0-32 нг/мл			× 2,265	15,9-72,4 нмоль/л		
		Более старший возраст: 1,8-9				4,1-20,4		
	W (E)	150-400 нг/мл эритроцитов				340-1020 нмоль/л эритроцитов		
ФСГ	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж, мМЕ/мл	× 1	Муж, МЕ/л		Esoterix Endocrinology
		1	< 9,8	0,26-3,0		0,26-3,0		
		2	9,8-14,5	1,8-3,2		1,8-3,2		
		3	10,7-15,4	1,2-5,8		1,2-5,8		
		4	11,8-16,2	2,0-9,2		2,0-9,2		
		5	12,8-17,3	2,6-11,0		2,6-11,0		
			Взрослые	2,0-9,2		2,0-9,2		
			Возраст (лет)	Жен., мМЕ/мл		Жен., МЕ/л		
		1	< 9,2	1,0-4,2		1,0-4,2		
		2	9,2-13,7	1,0-10,8		1,0-10,8		
		3	10,0-14,4	1,5-12,8		1,5-12,8		
		4	10,7-15,6	1,5-11,7		1,5-11,7		
		5	11,8-18,6	1,0-9,2		1,0-9,2		
		Взрослые	Фолликулярная фаза	1,8-11,2		1,8-11,2		
			Овуляторная фаза	6-35		6-35		
			Лютеиновая фаза	1,8-11,2		1,8-11,2		
			Климактерический период	30-120		30-120		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
Фруктозамин	S	0-3 лет	1,56-2,27 ммоль/л	× 1	1,56-2,27 ммоль/л	w (De Schepper et al.)		
		3-6 лет	1,73-2,34		1,73-2,34			
		6-9 лет	1,82-2,56		1,82-2,56			
		9-15 лет	2,02-2,63		2,02-2,63			
Галактоза	S	Новорожденный	0-20 мг/дл	× 0,0555	0-11,1 ммоль/л	j (Pesce и Boudorian, 1982a)		
	P	5 мес. — 17 лет	0,0-0,5 мг/дл		0,0-0,03 ммоль/л			
Галактозо-1-фосфат	W(H)	5 мес. — 17 лет	0-44 мкг/г Hb	× 0,0038	0-0,017 мкмоль/г Hb	l (Pesce и Boudorian, 1982b)		
Галактозо-1-фосфат-уридил-трансфераза	W(H)	18-26 ЕД/г Hb		× 1	18-26 ЕД/г Hb	Pesce и Boudorian, 1977c		
Гастрин	S	Новорожденные	20-300 пг/мл	× 1	20-300 пг/мл	a (Esoterix Endocrinology)		
		Дети	<10-125					
Глюкагон	P(E)	Дети и взрослые (натощак)	50-150 пг/мл	× 1	50-150 нг/л	Esoterix Endocrinology		
Глюкоза	S		мг/дл		ммоль/л			
		Кровь из пуповины	45-96	× 0,0555	2,5-5,3			
		Недоношенный новорожденный	20-60		1,1-3,3			
		Новорожденный	30-60		1,7-3,3			
		1 день	40-60	× 0,0555	2,2-3,3			
		> 1 дня	50-90		2,8-5,0			
		Ребенок старшего возраста	60-100		3,3-5,5			
		Взрослый	70-105		3,9-5,8			
	W(H)	Взрослый	65-95		3,6-5,3			
Глюкоза, 2 ч после еды	S	<120 мг/дл		× 0,0555	<6,7 ммоль/л			
Тест на толерантность к глюкозе	S	мг/дл		× 0,0555			American Diabetes Association	
Внутрь, взрослые: 75 г		Норма	Диабет		Норма	Диабет		
Ребенок: 1,75 г/кг идеальной массы тела, но не более 75 г		Натощак	70-105		≥126	3,9-5,8		≥7,0
		60 мин	120-170		≥200	6,7-9,4		≥11
		90 мин	100-140		≥200	5,6-7,8		≥11
	120 мин	70-120	≥200	3,9-6,7	≥11			
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа в эритроцитах По модификации метода Бишопа	W(E,H,C)	Взрослые			Взрослые			
		3,4-8,0 ЕД/г Hb		× 0,0645	0,22-0,52 мЕД/моль Hb			
		98,6-232 ЕД/10 ¹² эритроцитов		× 10 ³	0,10-0,23 нед./10 ⁶ эритроцитов			
		1,16-2,72 ЕД/мл эритроцитов		× 1	1,16-2,72 кЕД/л эритроцитов			
		Новорожденный: на 50 % выше			Новорожденный: на 50 % выше			
ГТТП	S	Кровь из пуповины	37-193 ЕД/л	× 1	37-193 ЕД/л	37 (Knight и Haymond)		
		0-1 мес.	13-147		13-147			
		1-2 мес.	12-123		12-123			
		2-4 мес.	8-90		8-90			
		4 мес. — 10 лет	5-32		5-32			
		10-15 лет	5-24		5-24			

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Гормон роста	S,P(E,H)	Новорожденный		× 1			Esoterix Endocrinology
		1 день	5-53 нг/мл		5-53 мкг/л		
		1 нед.	5-27		5-27		
		1-12 мес.	2-10		2-10		
	Натощак, в покое	Ребенок старшего возраста	<0,7-6 нг/мл		<0,7-6 мкг/л		
		Взрослые	< 0,7-6		< 0,7-6		
Проба Хэма, см. Проба с подкисленной сывороткой							
Гаптоглобин	S	0-1 мес.	<5,8-196 мг/дл	× 0,01	<0,058-1,960 г/л		Davis et al.
		1 мес. — 19 лет	22-164		0,220-1,640		
Общий гемоглобин	W	См. Кровь, форменные элементы					
	P(H)	<10 мг/дл		× 0,155	<1,55 мкмоль/л		
		<3 мг/дл — при использовании иглы-бабочки размером 18 G			<0,47 мкмоль/л — при использовании иглы-бабочки размером 18 G		
Холестерин ЛПВП	S	1-13 лет	35-84 мг/дл	× 0,0259	0,9-2,15 ммоль/л		ac (Meites)
		14-19 лет	35-65		0,9-1,65		
Гликозилированный гемоглобин A _{1c}	W(H)		% от общего Hb		Доля от общего Hb		
		1,5 года	2,1-7,7	× 0,01	0,021-0,077		f (Meites)
		5-16 лет	3,0-6,2		0,030-0,062		
Общий гемоглобин	W(H)	4-16 лет	6,0-10,0 %	× 0,01	0,060-0,100		e (Meites)
Гемоглобин A	W(E,C,H)	>95 %		× 0,01	Доля Hb: >0,95		
Гемоглобин A ₂ (HbA ₂)	W(E,O)	Взрослые: 1,5-3,5 % (2 SD)			Массовая доля:		
		Ниже у детей грудного возраста до 1 года			0,015-0,035 (2 SD)		
Электрофорез Hb	W(H,E,C)	HbA>95 %		× 0,01	Массовая доля:		
		HbA ₂ 1,5-3,5 %			HbA>0,95		
		HbF<2 %			HbA ₂ 0,015-0,035		
					HbF<0,02		
Гемоглобин F Щелочная денатурация	W(E)	% HbF		× 0,01	Массовая доля:		
		1 день	63-92		0,63-0,92		
		5 дней	65-88		0,65-0,88		
		3 нед.	55-85		0,55-0,85		
		6-9 нед.	31-75		0,31-0,75		
		3-4 мес.	<2-59		<0,02-0,59		
		6 мес.	<2-9		<0,02-0,09		
		Взрослые	<2		<0,02		
Гемоглобин H (HbH) Преципитация с изопропанолом	W(H,E,C)	Преципитация отсутствует в течение 40 мин			Преципитация отсутствует в течение 40 мин		
Гомоцистеин	P	2 мес. — 18 лет	3,3-11,3 мкмоль/л	× 1	3,3-11,3 мкмоль/л		Vilaseca et al.
17-гидроксипрогестерон	S	Недоношенные новорожденные					Esoterix Endocrinology
		26-28 нед., день 4-й: 124-841 нг/дл		× 0,03029	3,76-25,5 нмоль/л		
		31-35 нед., день 4-й: 26-568			0,79-17,2		
		Доношенные новорожденные:					
		3 дня	7-77 нг/дл		0,2-2,33 нмоль/л		

Анализируемое вещество или показатель	Образец	Возрастная норма (США)			Единица измерения	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
		1-12 мес.							
		Мальчики: Максимальное значение, равное 40-200 нг/дл, отмечают в диапазоне от 30 до 60 дней				Максимальное значение, равное 1,21-6,1 нмоль/л, отмечают в диапазоне от 30 до 60 дней			
		Девочки:	13-106 нг/дл			0,39-3,21 нмоль/л			
		Дети препубертатного возраста		3-90 нг/дл		0,09-2,73 нмоль/л			
		Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж.					
		1	< 9,8	3-90 нг/дл		0,09-2,73 нмоль/л			
		2	9,8-14,5	5-115		0,15-3,48			
		3	10,7-15,4	10-138		0,30-4,18			
		4	11,8-16,2	29-180		0,88-5,45			
		5	12,8-17,3	24-175		0,73-5,30			
			Взрослые	27-199		0,82-6,03			
				Жен.					
		1	< 9,2	3-82 нг/дл		0,09-2,48 нмоль/л			
		2	9,2-13,7	11-98		0,33-2,97			
		3	10,0-14,4	11-155		0,33-4,69			
		4	10,7-15,6	18-230		0,55-6,97			
		5	11,8-18,6	20-265		0,61-8,03			
		Взрослые	Фолликулярная фаза	15-70		0,45-2,12			
			Лютеиновая фаза	35-290		1,06-8,78			
β-гидроксисутират		1-12 мес.	0,1-1,0 нмоль/л		× 1	0,1-1,0 ммоль/л		Bonnefont et al.	
		1-7 лет	< 0,1-0,9			< 0,1-0,9			
		7-15 лет	< 0,1-0,3			< 0,1-0,3			
Гипоксантин	W	Возраст			× 1			Jung et al.	
		12-36 ч	2,7-11,2 мкмоль/л			2,7-11,2 мкмоль/л			
		3 дней	1,3-7,9			1,3-7,9			
		5 дней	0,6-5,7			0,6-5,7			
IgA	S	Пуповинная кровь		1,4-3,6 мг/дл	× 10	14-36 мг/л		s (Meites)	
		1-3 мес.		1,3-53		13-530			
		4-6 мес.		4,4-84		44-840			
		7 мес. - 1 год		11-106		110-1060			
		2-5 лет		14-159		140-1590			
		6-10 лет		33-236		330-2360			
		Взрослые		70-312		700-3120			
IgD	S	Новорожденные: не определяется			× 10	Новорожденные: не определяется			
		Более старший возраст: 0-8 мг/дл				0-80 мг/л			
IgE	S	Муж: 0-230 МЕ/мл			× 1	0-230 МЕ/л			
		Жен: 0-170				0-170			

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевоза	Возрастная норма (СН)		Комментарий
IgG	S	Кровь из пуповины	636-1606	× 0,01		6,36-16,06 г/л	s (Meites)
		1 мес.	251-906			2,51-9,06	
		2-4 мес.	176-601			1,76-6,01	
		5-12 мес.	172-1069			1,72-10,69	
		1-5 лет	345-1236			3,45-12,36	
		6-10 лет	608-1572			6,08-15,72	
Подклассы IgG	S	(мг/дл)		× 10	(мг/л)		Mayo Medical Laboratories, 2001
Взрослые			639-1349			6,39-13,49	

Возраст	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
Кровь из пуповины	435-1084	143-453	27-146	<47	4350-10840	1430-4530	70-1460	<470
1-7 дней	381-937	117-382	21-115	<44	3810-9370	1170-3820	10-1150	<440
8-14 дней	327-790	92-310	16-85	<40	3270-7900	920-3100	160-850	<400
3-4 нед.	218-496	40-167	4-23	<33	2180-4960	400-1670	40-230	<330
2 мес.	194-480	35-164	4-36	<30	1940-4800	350-1640	40-360	<300
3 мес.	167-447	28-157	4-52	<24	1670-4470	280-1570	40-520	<240
4 мес.	143-394	23-147	4-65	<14	1430-3940	230-1470	40-650	<140
5 мес.	158-392	24-132	6-68	<13	1580-3920	240-1320	60-680	<130
6 мес.	175-390	24-115	8-72	<11	1750-3900	240-1150	80-720	<110
7 мес.	190-388	25-100	10-75	<10	1900-3880	250-1000	100-750	<100
8 мес.	200-417	26-123	10-76	<16	2000-4170	260-1230	100-760	<160
9 мес.	211-450	26-149	10-77	<22	2110-4500	260-1490	100-770	<220
10-12 мес.	241-543	28-221	10-80	<39	2410-5430	280-2210	100-800	<390
13-20 мес.	281-692	30-343	10-88	<68	2810-6920	300-3430	100-880	<680
21-36 мес.	310-729	46-387	10-96	<77	3100-7290	460-3870	100-960	<770
3 года	348-773	72-441	10-105	<87	3480-7730	720-4410	100-1050	<870
4 года	370-804	88-455	11-108	<97	3700-8040	880-4550	110-1080	<970
5 лет	375-835	94-468	12-111	<106	3750-8350	940-4680	120-1110	<1060
6 лет	380-866	100-481	14-115	<115	3800-8660	1000-4810	140-1150	<1150
7 лет	385-896	105-494	16-118	<124	3850-8960	1050-4940	160-1180	<1240
8 лет	390-927	111-507	18-122	<133	3900-9270	1110-5070	180-1220	<1330
9 лет	395-958	117-520	19-125	<142	3950-9580	1170-5200	190-1250	<1420
10 лет	400-989	123-534	21-129	<151	4000-9890	1230-5340	210-1290	<1510
11 лет	405-1020	128-547	23-132	<160	4050-10200	1280-5470	230-1320	<1600
12 лет	410-1051	134-560	25-136	<169	4100-10510	1340-5600	250-1360	<1690
13 лет	415-1081	140-573	27-139	<178	4150-10810	1400-5730	270-1390	<1780
14 лет	419-1102	145-582	28-141	<184	4190-11020	1450-5820	280-1410	<1840
≥15 лет	423-1112	149-586	29-142	<187	4230-11120	1490-5860	290-1420	<1870

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
IgM	S	Кровь из пуповины	6,3–25 мг/дл	× 10	63–250 мг/л		s (Meites)
		1–4 мес.	17–105		170–1050		
		5–9 мес.	33–126		330–1260		
		10 мес. — 1 год	41–173		410–1730		
		2–8 лет	43–207		430–2070		
		9–10 лет	52–242		520–2420		
		Взрослые	56–352		560–3520		
Инсулин (после 12 ч голода)	S	Новорожденный	3–20 мкЕД/мл	× 1,0	3–20 мкЕД/л		
		Более старший возраст	7–24		7–24		
Инсулин во время проведения глюкозотолерантного теста (после приема глюкозы внутрь)	S	мин	мкЕД/мл	× 1	мкЕД/л		
		0	7–24		7–24		
		30	25–231		25–231		
		60	18–276		18–276		
		120	16–166		16–166		
		180	4–38		4–38		

ИФР	S	Ребенок грудного возраста	Доношенный (40 нед. гестации)		Недоношенный (<30 нед. гестации)		Доношенный (40 нед. гестации)		Недоношенный (< 30 нед. гестации)		Esoterix Endocrinology
			Диапазон (нг/мл)	Среднее значение (нг/мл)	Диапазон (нг/мл)	Среднее значение (нг/мл)	Диапазон (мкг/л)	Среднее значение (мкг/л)	Диапазон (мкг/л)	Среднее значение (мкг/л)	
			Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
		Новорожденный	15–109	59	21–93	51	15–109	59	21–93	51	
		2 мес.	15–109	55	23–163	81	15–109	55	23–163	81	
		4 мес.	7–124	50	23–171	74	7–124	50	23–171	74	
		6 мес.	7–93	41	15–132	61	7–93	41	15–132	61	
		12 мес.	15–101	56	15–179	77	15–101	56	15–179	77	
		Дети и молодые взрослые	Муж.		Жен.		Муж.		Жен.		
			нг/мл	нг/мл	нг/мл	нг/мл	мкг/л	мкг/л	мкг/л	мкг/л	
		1–2 года	30–122	76	56–144	100	30–122	76	56–144	100	
		3–4 года	54–178	116	74–202	138	54–178	116	74–202	138	
		5–6 лет	60–228	144	82–262	172	60–228	144	82–262	172	
		7–8 лет	113–261	187	112–276	194	113–261	187	112–276	194	
		9–10 лет	123–275	199	140–308	224	123–275	199	140–308	224	
		11–12 лет	139–395	267	132–376	254	139–395	267	132–376	254	
		13–14 лет	152–540	346	192–640	416	152–540	346	192–640	416	
		15–16 лет	257–601	429	217–589	403	257–601	429	217–589	403	
		17–18 лет	236–524	380	176–452	314	236–524	380	176–452	314	
		19–20 лет	281–510	371	217–475	323	281–510	371	217–475	323	
		21–30 лет	155–432	289	87–368	237	155–432	289	87–368	237	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
ИЛ-6	P	Взрослые	<12,5 пг/мл		× 1	<12,5 нг/л		Krafte-Jacobs et al.
		Дети	7 ± 1			7 ± 1		
Железо	S	Все возраста	22–184 мкг/дл		× 0,1791	4–33 мкмоль/л		Lockitch et al., 1988c
Железосвязывающая способность, общая		Дети грудного возраста	100–400 мкг/дл		× 0,179	17,90–71,60 мкмоль/л		
		Более старший возраст	250–400 мкг/дл			44,75–71,60 мкмоль/л		
Кетоновые тела, качественное исследование	S	Отрицательно		× 1	Отрицательно		(Bonnefont et al.) Сумма ацетона, β-гидроксипутирата и ацетоацетата	
Кетоновые тела, количественное исследование	W	1–12 мес.	0,1–1,5 ммоль/л		0,1–1,5 ммоль/л			
		1–7 лет	0,15–2,0		0,15–2,0			
		7–15 лет	<0,1–0,5		<0,1–0,5			
Холестерин ЛПНП	S,P(E)			мг/дл		ммоль/л		× 0,0259
				Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
		Кровь из пуповины		10–50	10–50	0,26–1,30	0,26–1,30	
		1–9 лет		60–140	60–150	1,55–3,63	1,55–3,89	
		10–19 лет		50–170	50–170	1,30–4,40	1,30–4,40	
		20–29 лет		60–175	60–160	1,55–4,53	1,55–4,14	
		30–39 лет		80–190	70–170	2,07–4,92	1,81–4,40	
		40–49 лет		90–205	80–190	2,33–5,31	2,07–4,92	
		Рекомендованный (желаемый) диапазон для взрослых: <130 мг/дл				1,68–4,53		
L+лактат	W	1–12 мес.	1,1–2,3 ммоль/л		× 1	1,1–2,3 ммоль/л		Bonnefont et al.
		1–7 лет	0,8–1,5			0,8–1,5		
		7–15 лет	0,6–0,9			0,6–0,9		
D-лактат	P(H)	6 мес. — 3 года	0,0–0,3 ммоль/л		× 1	0,0–0,3 ммоль/л		j (Rosenthal и Pesce)
ЛДГ	S	<1 л	170–580 ЕД/л		× 1	170–580 ЕД/л		37° a (Meites)
		1–9 л	150–500			150–500		
		10–19 л	120–330			120–330		
Изоферменты	S			% от общей активности				
				1–6 лет	7–19 лет			
		LD1		20–38	20–35			
		LD2		27–38	31–38			
		LD3		16–26	19–28			
		LD4		5–16	7–13			
Свинец	W(H)			мг/дл		ммоль/л		× 0,0483
		Дети		<10		<0,48		
		Взрослые		<40		<1,93		
		Токсическое количество		≥100		≥4,83		
Липаза	P,S	1–18 лет	3,32 ЕД/л		× 1	3–32 ЕД/л		Soldin et al., 1995
Электрофорез липопротеидов	S	Четкая β-полоса, незначительная полоса хиломикронов и пре-β						

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Тиреостимулирующие антитела (LATS)	S	Не определяются			Не определяются		
Лютеинизирующий гормон	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж.	× 1	0,02–0,3 ЕД/л	Esoterix Endocrinology
		1	<9,8	0,02–0,3 мМЕ/мл			
		2	9,8–14,5	0,2–4,9			
		3	10,7–15,4	0,2–5,0			
		4–5	11,8–17,3	0,4–7,0			
		Взрослые		1,5–9			
			Возраст (лет)	Жен			
		1	<9,2	0,02–0,18 мМЕ/мл			
		2	9,2–13,7	0,02–4,7			
		3	10,0–14,4	0,10–12,0			
		4–5	10,7–15,6	0,4–11,7			
		Взрослые	Фолликулярная фаза цикла	29			
			Овуляторная фаза	18–49			
	Лютеиновая фаза цикла	2–11					
Магний	P(H)	0–6 дней	1,2–2,6 мг/дл		× 155	0,48–1,05 ммоль/л	w (Meites)
		7 дней — 2 года	1,6–2,6				
		2–14 лет	1,5–2,3				
Метгемоглобин (MetHb)	W(E,HC)	0,06–0,24 г/дл или		× 0,01	9,3–37,2 мкмоль/л		
		0,78 ± 0,37 % от общего Hb					
Метилмалоновая кислота	S	4–14 лет	0,03–0,26 мкмоль/л		× 1	0,03–0,26 мкмоль/л	
Миоглобин	S	6–85 пг/мл		× 1	6–85 мкмоль/л		
Осмоляльность	S	Дети, взрослые 275–295 мосмоль/кг воды					
Кислород, парциальное давление (P _{O₂})	W(H), артериальная			мм рт. ст.	× 0,133	кПа	
		Рождение		8–24		1,1–3,2	
		5–10 мин		33–75		4,4–10,0	
		30 мин		31–85		4,1–11,3	
		> 1 ч		55–80		7,3–10,6	
		1 день		54–95		7,2–12,6	
		Более старший возраст (с возрастом снижается)		83–108		11–14,4	
Насыщение кислорода	W(H), артериальная			Насыщение (%)	× 0,01	Доля насыщения	
		Новорожденный		85–90		0,85–0,90	
		Более старший возраст		95–99		0,95–0,99	
Парциальное давление кислорода при половинном насыщении (1/2 P _{O₂})	W(H), артериальная	25–29 мм рт. ст.		× 0,133	3,3–3,9 кПа		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Классиф. перевода	Возрастная норма (СИ)			Комментарий	
ПТГ (иммунорадиоиметрический метод)	S	Кровь из пуповины	<3,0 пг/мл	× 0,1053	<0,32 пмоль/л		Nickols Institute Diagnostics		
		2 года — взрослые	9–65		0,95–6,8				
рН	W(H), артериальная		рН		Концентрация H ⁺				
		Недоношенный новорожденный (48 ч)	7,35–7,50		31–44 нмоль/л				
		Момент родов, доношенный новорожденный	7,11–7,36		43–77				
		5–10 мин	7,09–7,30		50–81				
		30 мин	7,21–7,38		41–61				
		>1 ч	7,26–7,49		32–54				
		1 день	7,29–7,45		35–51				
		Более старший возраст	7,35–7,45		35–44				
		Показатель необходимо скорректировать на температуру тела							
		Фенилаланин	S		Недоношенный новорожденный	2,0–7,5 мг/дл		× 60,54	120–450 мкмоль/л
Новорожденный	1,2–3,4			70–210					
Более старший возраст	0,8–1,8			50–110					
Кислая фосфатаза (РИА)	S	< 3,0 нг/мл		× 1	< 3,0 мкг/л				
По методу Roy Brower и Hayden при 37 °С		0,11–0,60 ЕД/л		× 1	0,11–0,60 ЕД/л				
Щелочная фосфатаза	S	1–9 лет	145–420 ЕД/л		× 1	1–9 лет	145–420 ЕД/л	37 °С aw (Lockitch et al., 1988a)	
		10–11 лет	130–560			10–11 лет	130–560		
			Муж.	Жен.			Муж.		Жен.
		12–13 лет	200–495	105–420		12–13 лет	200–495		105–420
		14–15 лет	130–525	70–230		14–15 лет	130–525		70–230
		16–19 лет	65–260	50–130		16–19 лет	65–260		50–130
Фосфолипиды, общее количество	S,P(E)		мг/дл		× 0,01	г/л			
		Новорожденный	75–170			0,75–1,70			
		Дети грудного возраста	100–275			1,00–2,75			
		Ребенок	180–295			1,80–2,95			
		Взрослые	125–275			1,25–2,75			
Фосфор, неорганический	S,P(H)	0–5 дней	4,8–8,2 мг/дл		× 0,3229	1,55–2,65 ммоль/л		w (Meites)	
		1–3 года	3,8–6,5			1,25–2,10			
		4–11 лет	3,7–5,6			1,20–1,80			
		12–15 лет	2,9–5,4			0,95–1,75			
		16–19 лет	2,7–4,7			0,90–1,50			
Объем плазмы	P(H)	Муж: 25–43 мл/кг Жен: 28–45		× 0,001	Муж: 0,025–0,043 л/кг Жен: 0,028–0,04				
Калий	S	< 2 мес.	3,0–7,0 ммоль/л		× 1	3,0–7,0 ммоль/л		г (Meites) Показатели повышаются с гемоллизом; сывороточные значения систематически выше, чем плазменные	
		2–12 мес.	3,5–6,0			3,5–6,0			
		> 12 мес.	3,5–5,0			3,5–5,0			
	P(H)	3,5–4,5 ммоль/л			3,5–4,5 ммоль/л				

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
Преальбумин (транстиретин)	P	2-6 мес.	142-330 мг/л		× 1	142-330 мг/л	s (Sherry et al.)	
		6-12 мес.	120-274			120-274		
		1-3 года	108-259			108-259		
Прогестерон	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж., нг/дл	× 0,03180	Муж., нмоль/л	Esoterix Endocrinology	
		1	<9,8	<10-33		<0,32-1,05		
		2	9,8-14,5	< 10-33		<0,32-1,05		
		3	10,7-15,4	<10-48		<0,32-1,53		
		4	11,8-16,2	10-108		0,32-3,43		
		5	12,8-17,3	21-82		0,67-2,61		
			Взрослые	13-97		0,41-3,08		
		Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Жен., нг/дл		Жен., нмоль/л		
		1	<9,2	<10-33		<0,32-1,05		
		2	9,2-13,7	10-55		<0,32-1,75		
		3	10,0-14,4	10-450		0,32-14,31		
		4	10,7-15,6	10-1300		0,32-41,34		
		5	11,8-18,6	10-950		0,32-30,21		
			Взрослые	Фолликулярная фаза цикла		15-70		0,48-2,23
		Лютеиновая фаза цикла	200-2500	6,36-79,50				
Пролактин	S	Муж.	Жен.		× 0,0426	Муж.	Жен.	Esoterix Endocrinology
		3-18	3-24 нг/мл			0,13-0,77	0,13-1,02 нмоль/л	
		Выше у новорожденных			Выше у новорожденных			
Общий белок	S		г/дл		× 10	г/л	Meites	
		Недоношенные	4,3-7,6			43-76		
		Новорожденные	4,6-7,4			46-74		
		1-7 лет	6,1-7,9			61-79		
		8-12 лет	6,4-8,1			64-81		
		13-19 лет	6,6-8,2			66-82		
Электрофорез белков	S		г/дл		× 10	г/л		
		Альбумин						
		Недоношенные	3,0-4,2			30-42		
		Новорожденные	3,6-5,4			36-54		
		Дети грудного возраста	4,0-5,0			40-50		
		Дети старшего возраста	3,5-5,0			35-50		
		α ₁ -глобулин						
		Недоношенные	0,1-0,5			1-5		
		Новорожденные	0,1-0,3			1-3		
		Дети грудного возраста	0,2-0,4			2-4		
Дети старшего возраста	0,2-0,3		2-3					

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
		α_2 -глобулин					
		Недоношенные	0,3–0,7		3–7		
		Новорожденные	0,3–0,5		3–5		
		Дети грудного возраста	0,5–0,8		5–8		
		Дети старшего возраста	0,4–1,0		4–10		
		β -глобулин					
		Недоношенные	0,3–1,2		3–12		
		Новорожденные	0,2–0,6		2–6		
		Дети грудного возраста	0,5–0,8		5–8		
		Дети старшего возраста	0,5–1,1		5–11		
		γ -глобулин					
		Недоношенные	0,3–1,4		3–14		
		Новорожденные	0,2–1,0		2–10		
		Дети грудного возраста	0,3–1,2		3–12		
		Дети старшего возраста	0,7–1,2		7–12		
		Выше у лиц негроидной расы			Выше у лиц негроидной расы		
Пируват	W	7–17 лет	0,076 ± 0,026 ммоль/л	× 1	076 ± 0,026 ммоль/л		Pianosi et al.
Ренин (активность ренина в плазме)	P(E)		нг/мл/ч		мкг/л/ч		
		0–3 года	<16,6		<16,6		
		3–6 лет	<6,7		<6,7		
		6–9 лет	<4,4		<4,4		
		9–12 лет	<5,9		<5,9		
		12–15 лет	<4,2		<4,2		
		15–18 лет	<4,3	× 1	<4,3		
		<i>Диета с нормальным содержанием натрия</i>					
		В положении на спине	0,2–2,5		0,2–2,5		
		В положении стоя	0,3–4,3		0,3–4,3		
		<i>Диета с низким содержанием натрия</i>					
		В положении стоя	2,9–24		2,9–24		
Ретинолсвязывающий белок	S	0–5 дней	0,8–4,5 мг/дл	× 10	8–45 мг/л		s (Lockitch, et al, 1988b)
		1–9 лет	1,0–7,8		10–78		
		10–13 лет	1,3–9,9		13–99		
		14–19 лет	3,0–9,2		30–92		
Реверсивный T ₃	S		нг/дл		нмоль/л		
		1–5 дней	15–71	× 0,0154	0,23–1,1		
		5–10 лет	17–79		0,26–1,2		
		10–15 лет	19–98		0,29–1,36		
		Взрослые	30–80		0,46–1,23		
Селен	S	0–5 дней	5,7–9,4 мкг/дл	× 0,127	0,72–1,20 мкмоль/л		d (Lockitch, et al, 1988c)
		1–9 лет	9,6–16,1		1,22–2,05		
		10–19 лет	10,3–18,5		1,31–2,35		

Анализируемое вещество или препарат	Образец	Возрастная норма (США)			Коэф. переведа	Возрастная норма (СИ)		Комментарий		
			ммоль/л			ммоль/л				
Натрий	S,P (LiH,NH ₄ H)	Новорожденные	134-146		× 1	134-146				
		Дети грудного возраста	139-146			139-146				
		Дети	137-145			138-146				
		Более старший возраст	136-146			136-146				
Соматомедин С, см. ИФР-1										
Тестостерон	S	Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Муж., нг/дл	× 0,03467	Муж., ммоль/л		Esoterix Endocrinology		
		1	<9,8	<3-10		<0,1-0,35				
		2	9,8-14,5	18-150		0,62-5,20				
		3	10,7-15,4	100-320		3,47-11,10				
		4	11,8-16,2	220-620		7,63-21,50				
		5	12,8-17,3	250-970		12,14-33,63				
			Взрослые	350-1030		12,14-35,71				
		Стадия полового развития по Таннеру	Возраст (лет)	Жен., нг/дл		Жен., ммоль/л				
		1	<9,2	<3-10		<0,1-0,35				
		2	9,2-13,7	7-28		0,24-0,97				
		3	10,0-14,4	15-35		0,52-1,21				
		4	10,7-15,6	13-32		0,45-2,22				
		5	11,8-18,6	20-38		0,69-1,32				
			Взрослые	10-55		0,35-1,91				
Тестостерон, свободный	S	<i>Муж.</i>	нг/мл	% свободного	× 3,4673	<i>ммоль/л</i>	<i>Доля свободного</i>	Esoterix Endocrinology		
		Кровь из пуповины	5-22	2,0-4,4		17-76			0,02-0,044	
		1-15 дней	1,5-31	0,9-1,7		5,2-107			0,009-0,017	
		1-3 мес.	3,3-18	0,4-0,8		11,4-62			0,004-0,008	
		3-5 мес.	0,7-14	0,4-1,1		2,4-49			0,004-0,011	
		5-7 мес.	0,4-4,8	0,4-1,0		1,4-16,6			0,004-0,011	
		1-10 лет	0,15-0,6	0,4-0,9		0,5-2,1			0,004-0,009	
		Пубертатный возраст	Не определяется			Не определяется				
		Взрослые	52-280	1,5-3,2		180-971			0,015-0,032	
		<i>Жен.</i>	нг/мл	% свободного		<i>ммоль/л</i>			<i>% свободного</i>	
		Кровь из пуповины	4-16	2,0-3,9		13,9-55			0,02-0,039	
		1-15 дней	0,5-2,5	0,8-1,5		1,7-8,7			0,008-0,015	
		1-3 мес.	0,1-1,3	0,4-1,1		0,3-4,5			0,004-0,011	
		3-5 мес.	0,3-1,1	0,5-1,0		1,1-3,8			0,005-0,01	
		5-7 мес.	0,2-0,6	0,5-0,8		0,7-2,1			0,005-0,008	
		1-10 лет	0,15-0,6	0,4-0,9		0,5-2,1			0,004-0,009	
		Пубертатный возраст	Не определяется			Не определяется				
		Взрослые	1,1-6,3	0,8-1,4		3,8-21,8			0,008-0,014	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СР)			Комментарий
Тиамин (витамин В ₁)	S	0–2,0 мкг/дл		× 37,68	0,0–75,4 нмоль/л			
Тиреоглобулин	S	Кровь из пуповины	14,7–101,1 нг/мл	× 1	14,7–101,1 мкг/л			(Nichols Institute Diagnostics)
		Рождение — 35 мес.	10,6–92,0		10,6–92,0			
		3–11 лет	5,6–41,9		5,6–41,9			
		12–17 лет	2,7–21,9		2,7–21,9			
Антитела к микросомным антигенам	S	Не определяется (гемагглютинация) или < 1:10			Не определяется (гемагглютинация) или < 1:10			
Тиреоглобулин щитовидной железы	S							
Реакция гемагглютинации с эритроцитами, подвергшимся воздействию дубильной кислоты		Дети — разведение ≤ 1:4 Более старший возраст ≤ 1:10			Разведение ≤ 1:4 ≤ 1:10			
ТТГ	S	Недоношенный новорожденный (28–36 нед.), первая неделя жизни	0,7–27,0 мМЕ/л	× 1	0,7–27,0 мМЕ/л			Nichols Institute Diagnostics
		Доношенные дети с рождения до 4 дней	1,0–38,9		1,0–28,9			
		2–20 нед.	1,7–9,1		1,7–9,1			
		5 мес. — 20 лет	0,7–6,4		0,7–6,4			
Захват щитовидной железой радиоактивного йода	Активность поверх щитовидной железы	2 ч	<6 %	× 0,01	2 ч <0,06			
		6 ч	3–20 %		6 ч 0,03–0,20			
		24 ч	8–30 %		24 ч 0,08–0,30			
Захват щитовидной железой ^{99m} TcO ₄	Активность поверх щитовидной железы	После суток	0,4–3,0 %	× 0,01	Доля захвата 0,004–0,03			
Тиролиберин	P	5–60 пг/мл		× 2,759	14–165 пмоль/л			
Тироксинсвязывающий глобулин	S		мг/дл	× 10	мг/л			
		Кровь из пуповины	1,4–94		14–94			
		1–4 нед.	1,0–9,0		10–90			
		1–12 мес.	2,0–7,6		20–76			
		1–5 лет	2,9–5,4		29–54			
		5–10 лет	2,5–5,0		25–50			
		10–15 лет	2,1–4,6		21–46			
Взрослые	1,5–3,4	15–34						
Тироксин, общее количество	S	Доношенные грудного возраста		× 12,9	Доношенные грудного возраста			Esoterix Endocrinology
		1–3 дня	8,2–19,9 мкг/дл		1–3 дня	106–256 нмоль/л		
		1 нед.	6,0–15,9		1 нед.	77–205		
		1–12 мес.	6,1–14,9		1–12 мес.	79–192		
		Дети препубертатного возраста			Дети препубертатного возраста			
		1–3 года	6,8–13,5 мкг/дл		1–3 л	88–174 нмоль/л		
		3–10 лет	5,5–12,8		3–10 л	71–165		
		Дети периода полового развития и взрослые			Дети периода полового развития и взрослые			
			4,2–13,0 мкг/дл			54–167 нмоль/л		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)			Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)			Комментарий			
Тироксин, свободный	S	Новорожденный			× 12,9	Доношенный новорожденный			Esoterix Endocrinology			
		3 дня	2,0–4,9 нг/дл			3 дня	26–631 пмоль/л					
		Дети грудного возраста	0,9–2,6 нг/дл			Дети грудного возраста	12–33 пмоль/л					
		Дети препубертатного возраста	0,8–2,2 нг/дл			Дети препубертатного возраста	10–28 пмоль/л					
		Дети периода полового развития и взрослые	0,8–2,3 нг/дл			Дети периода полового развития и взрослые	10–30 пмоль/л					
Тироксин, общий	W	Массовое обследование новорожденных (на фильтровальной бумаге) 6,2–22 мкг/дл			× 12,9	80–283 нмоль/л						
Транскортин	S	Муж.	1,5–2,0 мг/дл		× 10	15–20 мг/л						
		Жен., Фолликулярная фаза	1,7–2,0			17–20						
		Лютеиновая фаза цикла	1,6–2,1			16–21						
		Постменопауза	1,7–2,5			17–25						
		Беременность										
		21–28 нед.	4,7–5,4			47–54						
33–40 нед.	5,5–7,0		55–70									
Трансферрин, изоформы (тест на врожденные нарушения гликозилирования)	S	Моноолигосахариды/диолигосахариды ≤ 0,074			× 1	Моноолигосахариды/диолигосахариды		≤ 0,074	Mayo Medical Laboratories			
		0,075–0,109 — сомнительный результат				0,075–0,109 — сомнительный результат						
		А-олигосахарид/диолигосахарид ≤ 0,022				А-олигосахарид/диолигосахарид		≤ 0,022				
Трансферрин (сидерофиллин)	S	95–385 мг/дл			× 0,01	0,95–3,85 г/л			Davis et al			
Триглицериды	S, после 12 ч и более голодания		Муж. (мг/дл)	Жен. (мг/дл)	× 0,01	Муж. (г/л)		Жен. (г/л)				
		Кровь из пуповины	10–98	10–98		0,10–0,98		0,10–0,98				
		0–5 лет	30–86	32–99		0,30–0,86		0,32–0,99				
		6–11 лет	31–108	35–114		0,31–1,08		0,35–1,14				
		12–15 лет	36–138	41–138		0,36–1,38		0,41–1,38				
		16–19 лет	40–163	40–128		0,40–1,63		0,40–1,28				
		20–29 лет	44–185	40–128		0,44–1,85		0,40–1,28				
		Рекомендуемые (желаемые) уровни для взрослых										
		Муж: 40–160 мг/дл								Муж: 0,40–1,60 г/л		
Жен: 35–135 мг/дл						Жен: 0,35–1,35 г/л						
Трийодтиронин, свободный	S		пг/дл		× 0,01536	пмоль/л						
		Кровь из пуповины	20–240			0,3–3,7						
		1–3 дня	200–610			3,1–9,4						
		6 нед.	240–560			3,7–8,6						
		Взрослые (20–50 лет)	230–660			3,5–10,0						
Трийодтиронин, индекс связывания	S				× 0,01	Доля захвата						
		Новорожденный	26–36 %			0,26–0,36						
		Более старший возраст	26–35 %			0,26–0,35						

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
			нг/дл			нмоль/л	
Трийодтиронин, общее количество	S		30-70	× 0,0154		0,46-1,08	
		Кровь из пуповины	75-260			1,16-4,00	
		Новорожденный	100-260			1,54-4,00	
		1-5 лет	90-240			1,39-3,70	
		5-10 лет	80-210			1,23-3,23	
		10-15 лет	115-190			1,77-2,93	
Тропонин I	S	Среднее значение: 0,311 нг/мл		× 1	Среднее значение: 0,311 нг/мл		a (Thiru et al.)
		95%-й доверительный интервал			95%-й доверительный интервал		
		0,088-1,12 нг/мл			0,088-1,12 нг/мл		
Тропонин T	S	Доношенный иоворожденный		× 1	Доношенный новорожденный		k (Makallio et al.)
		Среднее значение: 0 нг/мл			Среднее значение: 0 нг/мл		
		Диапазон: 0-0,14 нг/мл			Диапазон: 0-0,14 нг/мл		
Тирозин	S		нг/дл	× 0,0552		ммоль/л	
		Недоношенный новорожденный	7,0-24,0			0,39-1,32	
		Новорожденный	1,6-3,7			0,088-0,20	
		Взрослые	0,8-1,3			0,044-0,07	
Азот мочевины	S,P		нг/дл	× 0,357		ммоль мочевины/л	
		Кровь из пуповины	21-40			7,5-14,3	
		Недоношенный новорожденный (1 нед.)	3-25			1,1-9	
		Новорожденный	3-12			1,1-4,3	
		Дети грудного возраста/дети старшего возраста	5-18			1,8-6,4	
		Подростки, взрослые	7-18			2,5-6,4	
Мочевая кислота	S	1-5 лет	1,7-5,8 мг/дл	× 59,48	100-350 нмоль/л		j (Meites)
		6-11 лет	2,2-6,6		130-390		
		Юноши: 12-19 лет	3,0-7,7		180-460		
		Девушки: 12-19 лет	2,7-5,7		160-340		
Витамин А (ретинол)	S	1-6 лет	20-43 мкг/дл	× 0,0349	0,70-1,5 мкмоль/л		p (Lockitch et al., 1988b)
		7-12 лет	25-48		0,9-1,7		
		13-19 лет	26-72		0,9-2,5		
Витамин В ₆ , см. Тиамин							
Витамин В ₉ , см. Рибофлавин							
Витамин В ₁₂	P(E)	3,6-18 нг/мл		× 4,046	14,6-72,8 нмоль/л		
Витамин В ₁₂	S	Новорожденный 175-800 пг/мл		× 0,738	129-590 пмоль/л		
		Более старший возраст 140-700 пг/мл			103-157 пмоль/л		
Витамин С	P(O,H,E)	0,6-2,0 мг/дл		× 56,78	34-113 мкмоль/л		
Витамин D	S	1-30 дней	1,9-33,4 нг/мл	× 1	1,9-33,4 мкг/л		Soldin et al, 1997
		31 день - 1 год	7,4-53,3 нг/мл		7,4-53,3 мкг/л		
Витамин D ₃ (кальцитриол)	S	25-45 пг/мл		× 24	60-108 нмоль/л		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Витамин Е (токоферол)	S	1-6 лет	3,0-9,0 мг/л	×2,32	7-21 мкмоль/л	p (Lockitch, et al., 1988c)	
		7-19 лет	4,4-104		10-24		
Тест на всасывание ксилозы	S		мг/дл		ммоль/л		
0,5 г/кг Н ₂ О, максимальное количество — 25 г		Дети, через 1 ч	>20	×0,0667	> 1,33		
		Взрослые, через 2 ч	>25		> 1,67		
Цинк	S	1-19 лет	64-118 мкг/дл	×0,1530	9,8-18,1 мкмоль/л	d (Lockitch et al., 1988c)	

С. Исследование крови на наличие препаратов всех классов

Антибиотики	Образец	Максимальная концентрация		Минимальная концентрация		Кэф. перевода	Максимальная концентрация по системе СИ		Минимальная концентрация по системе СИ		Комментарий
		Терапевтическая	Токсическая	Терапевтическая	Токсическая		Терапевтическая	Токсическая	Терапевтическая	Токсическая	
Амикацин	S	20-25 мкг/мл	>30	1-4 мкг/мл	>8	× 1,708	34-43 мкмоль/л	>51	1,7-6,8	>14	kn (Taylor и Caviness)
Хлорамфеникол	S	10-20 мкг/мл	>25	—	—	× 3,095	31-62 мкмоль/л	>77	—	—	
Гентамицин	S	6-10 мкг/мл	>12	0,5-2,0	>2,0	× 2,064	12-21 мкмоль/л	>25	1,0-4,1	>4,1	
Нетилмицин	S	6-10 мкг/мл	>12	0,5-2,0	>2	× 2,103	13-21 мкмоль/л	>25	1,1-4,2	>4,2	
Тобрамицин	S	6-10 мкг/мл	>12	0,5-2,0	>2	× 2,139	13-21 мкмоль/л	>26	1,1-4,3	>4,3	
Ванкомицин	S	30-40 мкг/мл	>60	5-10	>20	× 0,303	9,1-12,1 мкмоль/л	>18,2	1,5-3,0	>6,1	kn(Syva)

Другие препараты	Образец	Нормальные значения (США)		Кэф. перевода	Нормальные значения (СИ)		Комментарий
Ацетаминофеи	S,P(Н,Е)	Терапевтическая концентрация	10-30 мкг/мл	× 6,62	66-200 мкмоль/л	p	
		Токсическая концентрация	> 200		> 1300		
Амфетамин	S,P(Н,Е)	Терапевтическая концентрация	20-30 нг/мл	× 7,396	150-220 нмоль/л		
		Токсическая концентрация	> 200		> 1500		
Амитриптилин (включая нор-триптилин)	S	Терапевтическая концентрация	100-250 нг/мл	× 1	100-250 мкг/л	(Syva)	
Нортриптилин (изолированно)		Терапевтическая концентрация	50-150 нг/мл	× 1	50-150 мкг/л		
Кофеин	S,P	Лечение апноэ у новорожденных	5-20 мкг/мл	× 5,150	26-103 мкмоль/л	k (Syva)	
Карбамазепин	S,P(Н,Е) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	4-10 мкг/мл	× 4,233	17-42 мкмоль/л	kn	
		Токсическая концентрация	> 12		> 51		
Хлоралгидрат	S	По аналогии с трихлорэтанолом		× 6,694	13-80 мкмоль/л		
		Терапевтическая концентрация	2-12 мкг/мл		>134		
		Токсическая концентрация	>20				
Диазепам	S,P(Н,Е) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	100-1000 нг/мл	× 3,512	350-3500 нмоль/л		
		Токсическая концентрация	>5000		>17500		

Другие препараты	Образец	Нормальные значения (США)		Кэф. перевода	Нормальные значения (СИ)	Комментарий
Дигитоксин	S,P(H,E)	Терапевтическая концентрация	20–35 нг/мл	× 1,307	26–46 нмоль/л	n
	Через 6 ч после приема	Токсическая концентрация	> 45		>59	
Дигоксин	S,P(H,E)		нг/мл		нмоль/л	kn
	Через 12 ч после приема	Терапевтическая				
		Сердечная недостаточность	0,8–1,5	× 1,281	1–1,9	
		Аритмии	1,5–2,0		1,9–2,6	
		Токсическая концентрация				
		Дети	> 2,5		>3,2	
Взрослые	> 3,0		>3,8			
Доксепин (включая десметил-доксепин)	S,P	Терапевтическая концентрация	110–250 нг/мл	× 1	110–250 мкг/л	(Syva)
Этанол	W(O),S	Токсическая концентрация	50–100 мг/дл	× 0,2171	11–22 нмоль/л	
		Угнетение ЦНС	> 100		>22	
Этосуксимид	S,P(H,E) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	40–100 мкг/мл	× 7,084	280–700 мкмоль/л	kn
		Токсическая концентрация	>150		>1,060	
Имипрамин (включая дезипрамин)	S	Терапевтическая концентрация	150–250 нг/мл	× 1	150–250 мкг/л	k (Syva)
Литий	S,P(ие LiH)	Через 12 ч после приема		× 1		
		Терапевтическая концентрация	0,6–1,2 ммоль/л		0,6–1,2 ммоль/л	
		Токсическая концентрация	> 2 ммоль/л		>2 ммоль/л	
Диэтиламид лизергиновой кислоты	P(E)	После галлюциногенной дозы			После галлюциногенной дозы	
	U	0,005–0,009 мкг/мл		× 3089	15,5–27,8 нмоль/л	
		0,001–0,050 мкг/мл			3,1–155 нмоль/л	
Метотрексат	S,P	После высокодозной терапии			После высокодозной терапии	
		Токсическая концентрация >5 мкмоль/л через 24 ч		× 1	Токсическая концентрация > 5 мкмоль/л через 24 ч	
		Токсическая концентрация >1 мкмоль/л через 48 ч			Токсическая концентрация > 1 мкмоль/л через 48 ч	
Паральдегид	S,P(H, E)	Седативное действие	10–100 мкг/мл	× 7,567	75–750 мкмоль/л	Korren et al
		Противосудорожное действие	100–200		>750–1,500	
		Токсическая концентрация	>200		>1,500	
		Смертельная концентрация	>500		>3,750	
Фенацетин	P(E)	Терапевтическая концентрация	1–20 мкг/мл	× 5,580	5,6–110 мкмоль/л	
		Токсическая концентрация	50–250		280–1,400	
Фенобарбитал	S,P(H,E) на минимальном уровне		мкг/мл		мкмоль/л	kn
		Терапевтическая концентрация	15–40	× 4,306	65–170	
		Токсическая концентрация				
		Медлительность, атаксия, нистагм	35–80		150–345	
		Поверхностная кома (с сохранением рефлексов)	65–117		280–504	
		Глубокая кома (с отсутствием рефлексов)	>100		> 430	

Другие препараты	Образец	Нормальные значения (США)		Козф. перевода	Нормальные значения (СИ)	Комментарий
Фенсуксимид (родительская молекула и метаболит — N-десметиловое производное)	S,P(H,E)	Терапевтическая концентрация	40–60 мкг/мл	× 5,71	228–343 мкмоль/л	
Фенитоин	S,P(H,E)	Терапевтическая концентрация	10–20 мкг/мл	× 3,964	40–80 мкмоль/л	
Примидон	S,P(H,E) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	5–12 мкг/мл	× 4,582	23–55 мкмоль/л	(Taylor и Cavinness)
		Токсическая концентрация	> 15		> 69	
		Токсическая концентрация (новорожденные)	> 20		> 92	
Прокаинамид	S,P(H,E)	Терапевтическая концентрация	4–10 мкг/мл	× 4,25	17–42 мкмоль/л	
		Токсическая концентрация (также учитывают концентрацию метаболита N-ацетилпрокаинамида)	>10–12 мкг/мл		> 42–51 мкмоль/л	
Пропранолол	S,P(H,E) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	50–100 нг/мл	× 3,856	190–380 нмоль/л	
Хинидин	S,P(H,E)	Терапевтическая концентрация	2–5 мкг/мл	× 3,083	6,2–15,5 мкмоль/л	
		Токсическая концентрация	> 6		> 18,5	
Салицилат	S,P(H,E) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	15–30 мг/дл	× 0,0724	1,1–2,2 ммоль/л	
		Токсическая концентрация	> 30		> 18,5	
Теofilлин	S,P(H,E)		мкг/мл	× 5,550	мкмоль/л	
		Терапевтическая концентрация				
		Бронходилататор	10–20		56–110	
		Апноэ новорожденных	5–10		28–56	
Вальпроевая кислота	S,P(H,E) на минимальном уровне	Терапевтическая концентрация	50–100 мкг/мл	× 6,934	350–700 мкмоль/л	
		Токсическая концентрация	> 100		> 700	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)	Козф. перевода	Возрастная норма (СИ)	Комментарий
--------------------------------------	---------	------------------------	----------------	-----------------------	-------------

II. АНАЛИЗ МОЧИ

A. Форменные элементы

Цилиндры в осадке мочи	U	Гиалиновые цилиндры — редко (0–1 цилиндр в поле зрения при большом увеличении)	—	Гиалиновые цилиндры — редко (0–1 цилиндр в поле зрения при большом увеличении)	
		Эритроцитарные цилиндры не обнаруживаются		Эритроцитарные цилиндры не обнаруживаются	
		Лейкоцитарные цилиндры не обнаруживаются		Лейкоцитарные цилиндры не обнаруживаются	
		Цилиндры из клеток канальцевого эпителия не обнаруживаются		Цилиндры из клеток канальцевого эпителия не обнаруживаются	
		Цилиндры из клеток переходного и плоскоклеточного эпителия не обнаруживаются		Цилиндры из клеток переходного и плоскоклеточного эпителия не обнаруживаются	

Анализируемое вещество для процедура	Образец	Возрастная норма (СИА)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
Клетки		Эритроциты — 0–2 в поле зрения при большом увеличении			Эритроциты — 0–2 в поле зрения при большом увеличении			
		Лейкоциты			Лейкоциты			
		Муж.: 0–3 в поле зрения при большом увеличении			Муж.: 0–3 в поле зрения при большом увеличении			
		Жен. и дети: 0–5 в поле зрения при большом увеличении			Жен. и дети: 0–5 в поле зрения при большом увеличении			
		Эпителиальные клетки — небольшое количество, чаще у новорожденных			Эпителиальные клетки — небольшое количество, чаще у новорожденных			
		Бактериальное исследование: нецентрифугированная моча: отсутствие микроорганизмов в поле зрения при микроскопии с масляной имерсией			Бактериальное исследование: нецентрифугированная моча: отсутствие микроорганизмов в поле зрения при микроскопии с масляной имерсией			
		Центрифугированная моча: менее 20 микроорганизмов в поле зрения при большом увеличении			Центрифугированная моча: менее 20 микроорганизмов в поле зрения при большом увеличении			
Относительная плотность мочи	У	Взрослые: 1,002–1,030			Взрослые: 1,002–1,030			
		После 12 ч ограничения воды: >1,025			После 12 ч ограничения воды: >1,025			
	Суточная моча	1,015–1,025			1,015–1,025			
Объем мочи	Суточная моча		мл/сут	× 0,001	л/сут			
		Новорожденный	50–300		0,050–0,300			
		Дети грудного возраста	350–550		0,350–0,550			
		Дети	500–1000		0,500–1,000			
		Подростки	700–1400		0,700–1,400			
		Более старший возраст, Муж.	800–1800		0,800–1,800			
		Жен.	600–1600		0,600–1,600			
		(изменяется в зависимости от объема жидкости, принятой внутрь и других факторов)						
В. Химические вещества								
Ацетон, полуколичественное исследование	У	Отсутствует			Отсутствует			
Альбумин	У	4–16 лет: 3,35–18,3 мг/сут/1,73 м ²					Meites	
Альдостерон	У	Новорожденный:						
		1–3 дня	20–140 мкг/г креатинина		× 0,3139	6,28–43,94 нмоль/ммоль креатинина		
		Препубертатный возраст:	0,5–5 мкг/сут		× 2,775	1,39–13,88 нмоль/день		
		4–10 лет	4–22 мкг/г креатинина		× 0,3139	1,26–6,91 нмоль/ммоль креатинина		
			1–8 мкг/сут		× 2,775	2,78–22,20 нмоль/день		
		Взрослые	1,5–20 мкг/г креатинина		× 0,3139	0,47–6,28 нмоль/ммоль креатинина		
3–19 мкг/сут	× 2,775		8,32–52,72 нмоль/сут					

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)					Возрастная норма (СН)					Комментарий
		Недоношенные	Доношенные				0-6 нед.	0-1 мес.	1-24 мес.	2-18 лет	Взрослые	
Аминокислоты, количественное исследование		0-6 нед.	0-1 мес.	1-24 мес.	2-18 лет	Взрослые	0-6 нед.	0-1 мес.	1-24 мес.	2-18 лет	Взрослые	Shapira et al.
		мкмоль/г креатинина					ммоль/г креатинина					
1-метилгистидин		170-880	96-499	106-1275	170-1688	170-1680	19-100	11-56	12-144	19-191	19-190	
3-метилгистидин		420-1340	189-680	147-391	182-365	160-520	48-152	21-77	17-44	21-41	18-59	
Аланин		1320-4040	982-3055	767-6090	231-915	240-670	149-457	11-346	87-689	26-103	27-76	
Ансерин		-	0-3	0-5	0	0	0	0	0-1	0	0	
Аргинин		190-820	35-214	38-165	31-109	10-90	21-93	4-24	4-19	4-12	1-10	
Аспарагин		1350-5250	185-1550	252-1280	72-332	99-470	153-594	21-175	29-145	8-38	11-53	
Аспарагиновая кислота		580-1520	336-810	230-685	0-120	60-240	66-172	38-92	26-77	0-14	7-27	
Карнозин		260-370	97-665	203-635	72-402	10-90	29-42	11-75	23-72	8-45	1-10	
Цитруллин		240-1320	27-181	22-180	10-99	8-50	27-149	3-20	2-20	1-11	1-6	
Цистатионин		260-1160	16-147	33-470	0-26	20-50	29-131	2-17	4-53	0-3	2-6	
Цистин		480-1690	212-668	68-710	25-125	43-210	54-191	24-76	8-80	3-14	5-24	
Этаноламин		-	840-3400	0-2230	0-530	0-520	0	95-385	0-252	0-60	0-59	
Глутаминовая кислота		380-3760	70-1058	54-590	0-176	39-330	43-425	8-120	6-67	0-20	4-37	
Глутамин		520-1700	393-1042	670-1562	369-1014	190-510	59-192	44-118	76-177	42-115	21-58	
Глицин		7840-23600	5749-16423	3023-11148	897-4500	730-4160	887-2669	650-1858	342-1261	101-509	83-470	
Гистидин		1240-7240	908-2528	815-7090	644-2430	460-1430	140-819	103-286	92-802	73-275	52-162	
Гидроксизин		-	10-125	10-97	40-102	40-90	0	1-14	1-11	5-12	5-10	
Гидроксипролин		560-5640	40-440	0-4010	0-3300	0-26	63-638	5-50	0-454	0-373	0-3	
Изолейцин		250-640	125-390	38-642	10-126	16-180	28-72	14-44	4-73	1-14	2-20	
Лейцин		190-790	78-195	70-570	30-500	30-150	21-89	9-22	8-64	3-57	3-17	
Лизин		1860-16460	270-1850	189-850	153-634	145-634	210-1862	31-209	21-96	17-72	16-72	
Метионин		500-1230	342-880	174-1090	16-114	38-210	57-139	39-100	20-123	2-13	4-24	
Орнитин		260-3350	118-554	55-364	31-91	20-80	29-379	13-63	6-41	4-10	2-9	
Фенилаланин		920-2280	91-457	175-1340	61-314	51-250	104-258	10-52	20-152	7-36	6-28	
Фосфотаноламин		80-340	0-155	108-533	18-150	20-100	9-38	0-18	12-60	2-17	2-11	
Фосфосерин		500-1690	150-339	112-304	70-138	40-510	57-191	17-38	13-34	8-16	5-58	
Пролин		1350-10460	370-2323	254-2195	0	0	153-1183	42-263	29-248	0	0	
Саркозин		0	0-56	30-358	0-26	0-80	0	0-6	3-40	0-3	0-9	
Серин		1680-6000	1444-3661	845-3190	362-1100	240-670	190-679	163-414	96-361	41-124	27-76	
Таурин		5190-23620	1650-6220	545-3790	639-1866	380-1850	587-2671	187-703	62-429	72-211	43-209	
Треонин		840-5700	445-1122	252-1528	121-389	130-370	95-645	50-127	29-173	14-44	15-42	
Триптофан		0	0	0-93	0-108	0-70	0	0	0-11	0-12	0-8	
Тирозин		1090-6780	220-1650	333-1550	122-517	90-290	123-767	25-187	38-175	14-58	10-33	
Валин		180-890	113-369	99-316	58-143	27-260	20-101	13-42	11-36	7-16	3-29	
α-аминомасляная к-та		50-710	8-65	30-136	0-77	0-90	6-80	1-7	3-15	0-9	0-10	
α-аминодипиновая к-та		70-460	0-180	45-268	2-88	40-110	8-52	0-20	5-30	0-10	5-12	
β-аланин		1020-3500	25-288	0-297	0-65	0-130	115-396	3-33	0-34	0-7	0-15	
β-аминоизомасляная кислота		50-470	421-3133	802-4160	291-1482	10-510	6-53	48-354	91-470	33-168	1-58	
ГАМК		20-260	0-15	0-105	15-30	0-32	2-29	0-2	0-12	2-3	0-4	

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Аминолевулиновая кислота	U	1,3–7,0 мг/сут		× 7,626	9,9–53,4 нмоль/сут		
Аммиак	U	500–1200 мг азота/сут		× 0,0714	36–86 ммоль/сут		
Билирубин	U	Отсутствует			Отсутствует		
Кальций, общее количество	U	Кальций в рационе	мг/сут	× 0,025	ммоль/сут		
		Свободный кальций	5–40		0,13–1,0		
		Низкое – среднее количество	50–150		1,25–3,8		
		Среднее количество (20 ммоль/сут)	100–300		2,5–7,5		
Катехоламины, фракции	U	<i>Норадреналин</i> мкг/сут		× 5,911	нмоль/сут		
		0–1 год	0–10		0–59		
		1–2 года	0–17		0–100		
		2–4 года	4–29		24–171		
		4–7 лет	8–45		47–266		
		7–10 лет	13–65		77–384		
		Более старший возраст	15–80		87–473		
		<i>Адреналин</i> мкг/сут		× 5,458	нмоль/сут		
		0–1 год	0–2,5		0–13,6		
		1–2 года	0–3,5		0–19,1		
		2–4 года	0–6,0		0–32,7		
		4–7 лет	0,2–10		1,1–55		
		7–10 лет	0,5–14		2,7–76		
		Более старший возраст	0,5–20	2,7–109			
		<i>Дофамин</i> мкг/сут		× 6,528	нмоль/сут		
		0–1 год	0–85		0–555		
		1–2 года	10–140		65–914		
2–4 года	40–260	261–1697					
Более старший возраст	65–400	424–2611					
Катехоламины, общее количество, свободные	U	мкг/сут		× 1	мкг/сут		
		0–1 год	10–15		10–15		
		1–5 лет	15–40		15–40		
		6–15 лет	20–80		20–80		
		Более старший возраст	30–100		30–100		
Хлориды	U	Дети грудного возраста	2–10 ммоль/сут	× 1	2–10 ммоль/сут		
		Дети	15–40		15–40		
		Более старший возраст (варьирует в значительной степени от количества хлоридов, принятого внутрь)	110–250		110–250		
Медь	U	5–18 лет: 0,36–7,56 мг/моль креатинина		× 15,7	6–119 мкмоль/моль креатинина		cd (Lockitch et al., 1988c)
Копропорфирин	U	34–234 мкг/сут		× 1,5	51–351 нмоль/сут		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
			мкг/сут		нмоль/день		
Кортизол, свободный	U		мкг/сут	× 2,759	нмоль/день		
		Дети	2-27		5,5-74		
		Подростки	5-55		14-152		
		Взрослые	10-100		27-276		
Креатинин	U	Недоношенный новорожденный	8,1 - 15,0 мг/кг/сут	× 8,84	72-13 мкмоль/кг/сут		aw (Meites)
		Доношенный новорожденный	10,4-19,7		92-174		
		1,5-7 лет	10-15		88-133		
		7-15 лет	5,2-41		46-362		
цАМФ	U	<3,3 мг/сут или < 1,64 мг/г креатинина		× 3,040	< 10 мкмоль/сут < 600 мкмоль цАМФ/ моль креатинина		
Эстрадиол, в моче	U	Взрослые мужчины	0-6 мкг/сут	× 3,671	Взрослые мужчины	0-22 нмоль/сут	
		Взрослые женщины			Взрослые женщины		
		Фолликулярная фаза	0-3 мкг/сут		Фолликулярная фаза	0-11 нмоль/сут	
		Овуляторная фаза	4-14		Овуляторная фаза	15-51	
		Лютеиновая фаза цикла	4-10		Лютеиновая фаза цикла	15-37	
Эстриол (E ₃), общее количество	U		мг/сут	× 3,467	мкмоль/сут		
		Беременность (нед.)					
		30	6-18		21-62		
		35	9-28		31-97		
		40	13-42		45-146		
		Снижение более чем на 40 % от предыдущего значения свидетельствует о риске для плода				Доля эстриола менее 0,6 от предыдущего значения свидетельствует о риске для плода	
Эстрогены, общее количество	U, суточная моча		мкг/сут	× 1	мкг/сут		
		Дети	< 10		< 10		
		Взрослые мужчины	5-25		5-25		
		Взрослые женщины					
		Предовуляционная фаза	5-25		5-25		
		Овуляция	28-100		28-100		
		Лютеиновая фаза цикла	22-80		22-80		
		Беременность	<45 000		< 45 000		
Постменопауза	<10	< 10					
Тест с хлоридом железа	U	Отрицательный			Отрицательный		
Галактоза	U	Новорожденный	≤60 мг/дл	× 0,0555	< 3,33 ммоль/л		
		Более старший возраст	<14 мг/сут	× 0,00555	< 0,08 ммоль/сут		
Глюкоза Количественное ферментативное исследование Качественное исследование	U	< 0,5 г/сут		× 5,55	< 2,8 ммоль/сут		
		Отсутствует			Отсутствует		
Гемоглобин (Hb)	U	Отсутствует			Отсутствует		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Гомованилиновая кислота	U, суточная моча	0-1 год	< 32,2 мг/г креатинина	× 0,62	< 20 ммоль/моль креатинина		p (Meites)
		2-4 года	< 22		< 14		
		5-19 лет	< 14		< 8		
5-гидроксииндолуксусная к-та	U	3-8 лет					Nickols Institute Reference Laboratories
		0,4-5,6 мг/сут		× 8,8	3,5-49,3 мкмоль/сут		
		1,2-16,2 мг/г креатинина		× 0,5917	0,71-9,6 ммоль/моль креатинина		
		9 лет и старше					
		0,9-7 мг/сут		× 8,8	7,9-61,9 мкмоль/сут		
1,3-8,7 мг/г креатинина		× 0,5917	0,78-5,15 ммоль/моль креатинина				
Гидроксипролин, свободный и связанный	U	3 дня	33-112 мкмоль/сут	× 1	33-112 нмоль/сут		w (Meites)
		10 дней	148-225		148-225 229-310		
		20 дней	229-310				
17-гидрокортикостероиды	U		мг/сут		мкмоль/сут	(Перевод из одних показателей в другие основан на гидрокортизоне, молярная масса — 362)	
		0-1 год	0,5-1,0	× 2,76	1,4-2,8		
		Дети	1,0-5,6		2,8-15,5		
		Взрослые, Муж	3,0-10,0		8,2-27,6		
		Жен	2,0-8,0		5,5-22		
или 3-7 мг/г креатинина		× 0,312	или 0,9-2,5 ммоль/моль креатинина				
17-кетогенные стероиды	U		мг/сут	× 3,467	мкмоль/сут	(Перевод из одних показателей в другие основан на дигидроэпиандростерона, молярная масса — 288)	
		0-1 год	< 1,0		< 3,5		
		1-10 лет	< 5		< 17		
		11-14 лет	< 12		< 42		
		Более старший возраст, Муж.	5-23		17-80		
		Жен.	3-15		10-52		
Кетоновые тела, качественное исследование	U	Отсутствуют			Отсутствуют		
17-кетостероиды, общее количество	U		мг/сут	× 3,467	мкмоль/сут		
		14 дней — 2 года	< 1		< 3,5		
		2-6 лет	< 2		< 7		
		6-10 лет	1-4		3,5-14		
		10-12 лет	1-6		3,5-21		
		12-14 лет	3-10		10-35		
		14-16 лет	5-12		17-42		
		Муж. 18-30 л	9-22		31-76		
		Муж. > 30 л	8-20		28-70		
Жен.	6-15	21-52					
Свинец	U, суточная моча	< 80 мкг/л		× 0.00483	< 0,39 мкмоль/л		
Магний	U, суточная моча	1-6 мес.		× 1			
		(на естественном вскармливании)	0,04-1,55 ммоль/л		0,04-1,55 ммоль/л		
		(на искусственном вскармливании)	0,04-1,40		0,04-1,40		

Анализируемое вещество или продукт	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Метанефрин, общее количество	U, суточная моча	< 1 года	< 15,9 мкмоль/г креатинина	× 0,1131	< 1,80 ммоль/моль креатинина		Meites
		1–2 года	< 14,8		< 1,67		
		3–4 года	< 12,8		< 1,45		
		5–8 лет	< 11,7		< 1,32		
		9–13 лет	< 10,5		< 1,19		
Метилмалоновая кислота	U	6–12 нед.	0–57 мг/г креатинина	× 0,9579	0–55 ммоль/моль креатинина		o (Meites)
Мукополисахариды	U	< 2 года	< 50 мкг/г креатинина	× 0,1131	< 5,7 мг/ммоль креатинина		Meites
		2–4 года	< 25		< 2,8		
		4–15 лет	< 20		< 2,3		
Миоглобин	U	Отсутствует			Отсутствует		
Ниацин (никотиновая кислота)	U	0,3–1,5 мг/сут		× 8,113	2,43–12,17 мкмоль/сут		
Скрытая кровь	U	Отсутствует			Отсутствует		
Органические кислоты		Взрослые					
Молочная		115–407 ммоль/г креатинина			13–46 ммоль/моль креатинина		Hoffman et al.
2-гидроксиизомасляная		Не определяется		× 0,1132	Не определяется		
Гликолевая		159–486			18–55		
3-гидроксиимасляная		Не определяется — 18			Не определяется — 2,0		
3-гидроксиизомасляная		36–168			4,1–19		
2-гидроксиизовалериановая		Не определяется			Не определяется		
3-гидроксиизовалериановая		61–221			6,9–25		
Метилмалоновая		Не определяется			Не определяется		
4-гидроксиимасляная		2,7–51			0,3–5,8		
Этилмалоновая		3,57–37			0,4–4,2		
Янтарная		4,4–141			0,5–16		
Фумаровая		1,8–7			0,2–0,8		
Глутаровая		5,3–23			0,6–2,6		
3-метилглутаровая	U	Не определяется			Не определяется		
Аделиновая		7–309			0,8–35		
Пировиноградная		23–70			2,6–7,9		
Пироглутаминовая		8–557			0,9–63		
2-оксонизовалериановая		Не определяется			Не определяется		
Ацетоуксусная		Не определяется			Не определяется		
Мевалоновая		0,5–1,9			0,06–0,22		
2-гидроксиглутаровая		7–460			0,8–52		
3-гидрокси-3-метилглутаровая		Не определяется — 88			Не определяется — 10		
p-гидроксифенилуксусная		31–195			3,5–22		
2-оксонзокапроновая		Не определяется			Не определяется		
Пробковая		Не определяется — 26			Не определяется — 2,9		
Оротовая		Не определяется			Не определяется		
цис-аконитовая		24–389			2,7–44		
Гомованилиновая		8–49			0,9–5,5		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Азеланновая	U	11-137			1,3-5,5		
Изолимонная		318-743			36-84		
Лимонная		619-1998			70-226		
Себациновая		Не определяется			Не определяется		
4-гидроксифенилуксусная		1,8-23			0,2-2,6		
2-оксоглутаровая		35-654			4-74		
5-гидроксинндолуксусная		Не определяется — 64			Не определяется — 72		
Сукцинилаетон		Не определяется			Не определяется		
Оротовая кислота	U	0-20,1 мг/г креатинина		× 0,7247	0-14,6 ммоль/моль креатинина		aw (Meites)
Осмоляльность	U	50-1400 мосм/кг воды в зависимости от объема принятой жидкости. После 12 ч ограничения жидкости > 850 мосм/кг воды			50-1400 мосм/кг воды в зависимости от объема принятой жидкости. После 12 ч ограничения жидкости > 850 мосм/кг воды		
	U, суточная моча	300-900 мосм/кг H ₂ O			300-900 мосм/кг H ₂ O		
рН и кислотность	U		рН		Концентрация Н ⁺		
		Новорожденный	5-7		0,1-10 мкмоль/л		
		Более старший возраст	4,5-8		0,01-32 мкмоль/л		
			(в среднем 6)		(в среднем 1,0 мкмоль/л)		
Фенилаланин	U	10 дней — 2 нед.	1-2 мг/сут	× 6,054	6-12 мкмоль/сут		
		3-12 лет	4-18		24-110		
		Более старший возраст	Следы — 17		Следы — 103		
Фенилпировиноградная кислота, качественное исследование	U	Отрицательный тест с FeCl ₃			Отрицательный тест с FeCl ₃		
Порфобилиноген, количественное исследование	U	0-2,0 мг/сут		× 4,42	0-8,8 мкмоль/сут		
		Отсутствует			Отсутствует		
Калий	U, суточная моча	2,5-125 ммоль/л (варьирует в зависимости от пищи)			2,5-125 ммоль/л (варьирует в зависимости от пищи)		
Прегнантриол	U		мг/сут	× 2,972	мкмоль/сут		
		2 нед. — 2 года	0,02-0,2		0,06-0,6		
		2-5 лет	<0,5		<1,5		
		5-15 лет	<1,5		<4,5		
		>15 лет	<2,0		<5,9		
Белок, общий	Суточная моча	1-14 мг/дл		× 10	10-140 мг/л		
		50-80 мг/сут (в покое)		× 1	50-80 мг/сут		
		< 250 мг/сут после интенсивной физической нагрузки			< 250 мг/сут после интенсивной физической нагрузки		
Электрофорез белков		% от общего количества		× 0,01	Доля от общего количества		
		Альбумин	37,9		0,379		
		α ₁ -глобулин	27,3		0,273		
		α ₂ -глобулин	19,5		0,195		
		β-глобулин	8,8		0,088		
		γ-глобулин	3,3		0,033		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коеф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Рибофлавин (витамин В ₂)	U		мкг/г креатинина	× 0,3	мкмоль/моль креатинина		
		1-3 года	500-900		150-270		
		4-6 лет	300-600		90-180		
		7-9 лет	270-500		81-150		
		10-15 лет	200-400		60-1200		
		Взрослые	80-269		24-81		
Натрий	U, суточная моча	40-220 (в зависимости от пищи)			40-220		
Тиамин (витамин В ₁)	U, моча, подкисленная HCl		мкг/г креатинина	× 0,426	мкмоль/моль креатинина		
		1-3 года	176-200		75-85		
		4-6 лет	121-400		52-170		
		7-9 лет	181-350		77-149		
		10-12 лет	181-300		77-128		
		13-15 лет	151-250		64-107		
		Более старший возраст	66-129		28-55		
Ванилилминдальная кислота	U	0-1 год	<18,8 мг/г креатинина	× 0,5709	<11 ммоль/моль креатинина		p (Meites)
		2-4 года	< 11		< 6		
		5-19 лет	< 8		< 5		
Тест на всасывание ксилозы: 0,5 г/кг до максимального количества, равного 25 г	U, 5 ч	Дети	16-33 % количества, принятого внутрь	× 0,01	Доля от количества, принятого внутрь, составляет 0,16-0,33		
		Взрослые	г/5 ч			ммоль/5 ч	
		Пръем 5 г	> 1,2	× 6,66	> 8,00		
		Пръем 25 г	> 4,0		> 26,64		
Цинк	U	5-18 лет	10,1-95,9 мг/моль креатинина	× 0,0153	0,15-1,47 ммоль/моль креатинина		d (Lockitch et al., 1988c)

III. АНАЛИЗ КАЛА

А. Химические вещества

α-антитрипсин	F	<1 года					u (Meites)
		(на естественном вскармливании)	< 4,4 мг/г твердого вещества				
		(на искусственном вскармливании)	<2,9				
		6 мес. — 44 года (коровье молоко, обычное питание)	< 1,7 мг/г твердого вещества				
Желчные кислоты, общее количество	F	120-225 мг/сут		× 1	120-225 мг/сут		
Кальций, общее количество	F	В среднем 0,64 г/сут		× 25	16 ммоль/сут		
Копропорфирин	F, сбор в течение суток	< 30 мкг/г сухого веса		× 1,5	< 45 нмоль/г сухого веса		
		400-1200 мкг/сут			600-1800 нмоль/сут		

Анализируемое вещество или параметр	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
			г/сут			г/сут	
Жир в кале	F, сбор в течение 72 ч	Дети грудного возраста, на естественном вскармливании	< 1	× 1	< 1		
		0–6 лет	< 2		< 2		
		Взрослые	< 7		< 7		
		Взрослые (безжировая диета)	< 4		< 4		
		Коэффициент всасывания жира	(%)	× 0,01	Доля всасывания жира		
		Ребенок грудного возраста на естественном вскармливании	> 93		> 0,93		
		Ребенок на искусственном вскармливании	> 83		> 0,83		
		> 1 года	> 95		> 0,95		
Скрытая кровь	F	Отсутствует			Отсутствует		
		(< 2 мл крови/сут в 100–200 г стула)					
pH и кислотность	F	pH 7,0–7,5			Концентрация H ⁺ 31–100 нмоль/л		
IV. АНАЛИЗ СМЖ							
A. Форменные элементы							
Количество клеток	СМЖ		кл./мкл	× 10 ⁶	× 10 ⁶ кл./л		
		Недоношенный новорожденный	0–25 лимфоцитов		0–25		
			0–10 нейтрофилов		0–10		
			0–1000 эритроцитов		0–1000		
		Новорожденный	0–20 лимфоцитов		0–20		
			0–10 нейтрофилов		0–10		
			0–800 эритроцитов		0–800		
		Новорожденный до 1 мес.	0–5 лимфоцитов		0–5		
			0–10 нейтрофилов		0–10		
			0–50 эритроцитов		0–50		
Дети более старшего возраста	0–5 лимфоцитов	0–5					
Число клеток у детей очень малого возраста обычно выше по сравнению с более старшими детьми; в большинстве случаев это не влияет на рост и развитие ребенка							
Лейкоцитарная формула	СМЖ		%	× 0,01	Доля		
		Лимфоциты	62 ± 34		0,62 ± 0,34		
		Моноциты	36 ± 20		0,36 ± 0,20		
		Нейтрофилы	2 ± –5		0,02 ± 0,05		
		Гистиоциты	0 – единицы		0 – единицы		
		Клетки эпендимы*	0 – единицы		0 – единицы		
		Эозинофилы	0 – единицы		0 – единицы		
* Включая мезотелнальные клетки мягкой и паутинной оболочек							

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Кэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий
Давление СМЖ	СМЖ		70–180 мм вод. ст.		70–180 мм вод. ст.		
Объем СМЖ	СМЖ	Дети	60–100 мл	× 0,001	0,06–0,10 л		
		Взрослые	100–160		0,1–0,16		
В. Химические вещества							
Аминокислоты в спинномозговой жидкости	СМЖ	мкмоль/л		× 1	мкмоль/л		f (Dickinson and Hamilton)
Таурин		6,3 ± 1,8			6,3 ± 1,8		
Аспарагиновая кислота		0,9 ± 0,5			0,9 ± 0,5		
Треонин		25 ± 10			25 ± 10		
Серин + аспарагин		38 ± 23			38 ± 23		
Глутамин		509 ± 144			509 ± 144		
Пролин		0,6			0,6		
Глутаминовая кислота		7,0 ± 4,9			7,0 ± 4,9		
Глицин		6,6 ± 1,8			6,6 ± 1,8		
Аланин		23 ± 9,4			23 ± 9,4		
Валин		14 ± 5,5			14 ± 5,5		
Полуцистин		0,2			0,2		
Метионин		2,6 ± 1,6			2,6 ± 1,6		
Изолейцин		4,4 ± 1,3			4,4 ± 1,3		
Лейцин		11 ± 3,6			11 ± 3,6		
Тирозин		9,1 ± 5,0			9,1 ± 5,0		
Фенилаланин		9,2 ± 5,8			9,2 ± 5,8		
Орнитин	5,7 ± 1,8		5,7 ± 1,8				
Лизин	19 ± 6,6		19 ± 6,6				
Гистидин	13 ± 4,4		13 ± 4,4				
Аргинин	20 ± 5,8		20 ± 5,8				
Кальций, общее количество	СМЖ	2,1–2,7 экв/л или		× 0,50	1,05–1,35 ммоль/л		
		4,2–5,4 мг/дл			× 0,25 1,05–1,35		
Хлориды	СМЖ	118–132 ммоль/л		× 1	118–132 ммоль/л		
Глюкоза	СМЖ	Взрослые	40–70 мг/дл	× 0,0555	2,2–3,9 ммоль/л		
Гипоксантин	СМЖ	0–1 мес.	1,8–5,5 мкмоль/л	× 1	1,8–5,5 мкмоль/л		Jung et al.
Общий белок	СМЖ, люмбаляная	8–32 мг/дл		× 10	80–320 мг/л		
Нефелометрия	СМЖ, люмбаляная		мг/дл		мг/л		
		Недоношенный новорожденный	40–300		400–3000		
		Новорожденный	45–120		450–1200		
		Дети	10–20		100–200		
		Подростки	15–20		150–200		
		Более старший возраст	15–45		150–450		
Электрофорез	СМЖ		% от общего количества		Доля от общего количества		
		Преальбумин	2–7	× 0,01	0,02–0,07		
		Альбумин	56–76		0,56–0,76		

Анализируемое вещество или процедура	Образец	Возрастная норма (США)		Коэф. перевода	Возрастная норма (СИ)		Комментарий	
		α_1 -глобулин	2-7		0,02-0,07			
		α_2 -глобулин	4-12		0,04-0,12			
		β -глобулин	8-18		0,08-0,18			
		γ -глобулин	3-12		0,03-0,12			
V. АНАЛИЗ ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ								
<i>A. Химический анализ</i>								
1. АМНИОТИЧЕСКАЯ ЖИДКОСТЬ								
Анализ амниотической жидкости Ab450 нм	AF	28 нед. 0-0,048 А		× 1	0-0,048 А		t	
		40 нед. 0-0,02 А			0-0,02 А			
Билирубин	AF	28 нед. <0,075мг/дл (или Ab 450 < 0,048)		× 17,10	<1,3 мкмоль/л (или Ab450 < 0,048)			
		40 нед. <0,025мг/дл (или Ab 450 < 0,02)			< 0,43 мкмоль/л (или Ab450 < 0,02)			
Креатинин	AF	После 37 нед. беременности > 2,0 мг/дл		× 88,4	После 37 нед. беременности > 180 мкмоль/л			
Эстриол (E ₃), свободный	AF	Беременности (нед.)	нг/мл	× 3,47	нмоль/л			
			(95%-й диапазон)			(95%-й диапазон)		
		16-20	1,0-3,2		3,5-11,1			
		20-24	2,1-7,8		7,3-27,1			
		24-28	2,1-7,8		7,3-27,1			
		28-32	4,0-13,6		13,9-47,2			
		32-36	3,6-15,5		12,5-53,8			
		36-38	4,6-18,0		16,0-62,5			
38-40	5,4-19,8	18,7-68,7						
α -фетопрогенн	AF	Беременности (нед.)	(среднее \pm SD)					
		15	13,5 \pm 3,42					
		16	11,7 \pm 3,38					
		17	10,3 \pm 3,03					
		18	9,5 \pm 3,22					
		19	7,1 \pm 2,86					
Соотношение лецитин/сфингомиелин	AF	Уровень 2,0-5,0, вероятно, свидетельствует о незрелости легких плода (> 3,0, если плод или мать страдает сахарным диабетом)			Уровень 2,0-5,0, вероятно, свидетельствует о незрелости легких плода (> 3,0, если плод или мать страдает сахарным диабетом)			
Фосфор лецитинна	AF	> 0,10 мг/дл, вероятно, свидетельствует о достаточной зрелости легких плода		× 0,3229	> 0,032 ммоль/л, вероятно, свидетельствует о достаточной зрелости легких плода			
2. ПОТ								
Хлориды	Пот	Норма	<40 ммоль/л	× 1	<40 ммоль/л		Gibson et al.	
		Сомнительный результат	45-60		40-60			
		Муковисцидоз	>60		>60			
Натрий	Пот	Норма	<40 ммоль/л	× 1	<40 ммоль/л		Gibson et al.	
		Сомнительный результат	40-60		40-60			
		Муковисцидоз	>60		>60			

Состав наиболее распространенных напитков и инфузионных растворов (см. соответствующие табл. 142.8 и 142.10)

Жидкость	Углеводы (г/дл)	Белки ¹	Калории на 1 л	Na (мэкв/л)	K (мэкв/л)	Cl (мэкв/л)	Бикар- бонат ² , (мэкв/л)	Ca (мэкв/л)	ра ³ (мэкв/л)	Mg (мэкв/л)	Осмоляльность ⁴ (мосм/кг воды)
<i>Для приема внутрь</i>											
Яблочный сок	11,9	0,1	480	—	0,4	26	—	3	4,5	—	700
Кока-кола	10,9	—	435	4,3	0,1	—	13,4	—	—	—	656
Имбирный эль	9,0	—	360	3,5	0,1	—	3,6	—	—	—	565
Виноградный сок	16,6	0,2	672	0,4	30	—	32	—	—	—	1027
Грейпфрутовый сок (консервированный, с добавлением сахара)	17,8	0,6	736	0,2	35	—	—	6,5	—	—	591
Молоко	4,9	3,5	670	22	36	28	30	60	54	—	260 ¹
Апельсиновый сок	10,4	0,7	444	0,2	49	—	50	—	—	—	654
Пепси-кола	12	—	480	6,5	0,8	—	7,3	—	—	—	—
Ананасовый сок (консервированный)	13,5	0,4	556	0,2	38	—	—	7,5	9	—	783
Сливовый сок	19	0,4	776	0,9	60	—	—	7	20	—	—
Шипучий напиток из корнеплодов	—	—	—	3,5	3,9	—	—	—	—	—	588
7-UP	8,0	—	320	7,5	0,2	—	—	0,3	—	—	564
Томатный сок (консервированный, соленый)	4,3	—	172	100	59	150	10	3	18	—	592
Гаторейд	5,9	—	250	21	2,5	17	—	—	6,8	—	377
Гидра-лайт	2,5	—	100	84	10	59	15	<1	<1	—	300
Литрен	7,0	—	280	30	25	25	36	4	5	4	267*
Педиалит	5,0	—	200	30	20	30	28	4	—	4	387
Ридрат	2,5	0	100	75	25	65	30	0	0	0	305
Раствор Ресол	2,0	0	83	50	20	50	34	4	5	4	269
Рицелит для приема внутрь (рисовый сироп)	3,0	0	140	50	25	45	34	0	0	0	200
<i>Растворы для инфузий</i>											
Углеводы ⁵ в воде	5–10	—	200–400	—	—	—	—	—	—	—	266–532
Изотонический раствор (0,9% раствор NaCl)	0–5	—	0–200	154	—	154	—	—	—	—	292–558
0,45% раствор NaCl	2,5–5	—	100–200	77	—	77	—	—	—	—	280–415
3% раствор	—	—	—	513	—	513	513	—	—	—	969
5% раствор	—	—	—	855	—	855	855	—	—	—	1616
M/6 лактат натрия	—	—	—	167	—	—	167	—	—	—	—
5% бикарбонат натрия	—	—	—	595	—	—	595	—	—	—	—
Раствор Рингера с лактатом	0–5–10	—	0–20 0–40 0	130	4	109	28	3	—	—	261–531–801
Модифицированный Butler 1 (a)	5	—	200	25	20	22	23	—	3	3	360
Модифицированный Butler 2 (b)	5–10	—	200–400	56	25	49	26	—	12	5	423–719*
Talbot (c)	5	—	200	40	35	40	20	—	15	—	409

Жидкость	Углеводы (г/л)	Белки ¹	Калории на 1 л	Na (мэкв/л)	K (мэкв/л)	Cl (мэкв/л)	Бикар- бонат ² , (мэкв/л)	Ca (мэкв/л)	P ³ (мэкв/л)	Mg (мэкв/л)	Осмоляльность ⁴ (мосм/кг воды)
Белковая фракция плазмы человека (d)	—	5	—	130	2	50	50	—	—	—	—
Кровь ⁶	—	3	—	95	4	50	40	—	2	1-2	—
10% декстран (низкомолекулярный) (e)	5	—	200	—	—	—	—	—	—	—	—
10% декстран в растворе NaCl (f)	—	—	—	154	—	154	—	—	—	—	—
6% декстран (высокомолекулярный) (g)	5-10	—	200-400	—	—	—	—	—	—	—	—
6% декстран в растворе NaCl (h)	—	—	—	154	—	154	—	—	—	—	—
20% маннитол ⁷	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Доступные дополнительные вещества</i>											
50% глюкоза	0,5 г/мл										
Натрия хлорид	2,5 и 5 мэкв/мл										
Натрия ацетат	2 и 4 мэкв/мл										
Натрия лактат	5 мэкв/мл										
Натрия бикарбонат	0,5 (2,4 %) и 0,9 (7,5 %) мэкв/мл										
Калия ацетат	2 и 4 мэкв/мл										
Калия хлорид	2 и 3 мэкв/мл										
Калия фосфат	4,4 мэкв/мл калия и 3 мм/мл фосфата										
10% кальция глюконат	9,3 мг (0,465 мэкв/мл) элементарного кальция										
10% кальция хлорид	27,3 мг (1,4 мэкв/мл) элементарного кальция										
Аммония хлорид	5 мэкв/мл										
Магния сульфат	0,8, 1 и 4 мэкв/мл — 10, 12,5 и 50% растворы										
<i>Отдельные лекарственные препараты в США (состав может несколько отличаться от того, который представлен в таблице)</i>											
(a)	Ионосол MB в 5% растворе глюкозы										
(b)	Ионосол B в 5% растворе глюкозы; электролит № 2 с 10% инвертным сахаром (C, M); 10% траверт в электролите № 2										
(c)	Ионосол T в 5% растворе глюкозы; изолит M (M)										
(d)	Плазматенн (A), плазматат (C)										
(e) (f)	LMD 10% (A), декстран 40 (C, M); реомакродекс (P); гентран 40 (B)										
(g) (h)	Декстран 70 (A); макродекс (P); гентран 75 в 10% траверте (B)										

Фармацевтические фирмы: A — Abbot; B — Baxter; M — McGraw; P — Pharmacia.

¹ Белок или эквивалент в виде аминокислот.

² Реальный или потенциальный бикарбонат, например ацетат, лактат, цитрат.

³ Подсчет с использованием валентности, равной 1,8.

⁴ Указана осмоляльность, за исключением значений, помеченных *, для которых указана осмолярность

⁵ Глюкоза (декстроза, фруктоза или инвертный сахар).

⁶ Содержание эритроцитов не учитывается.

⁷ Также доступен маннитол в виде 5, 10, 15 и 20% раствора.

Pennington J. A. T. (ed.) Bowes & Church's Food Values of Portions Commonly Used, 17th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997; Olin J. Facts and Comparisons. — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993; Murray B. N., Peterson L. J. Неопубликованные наблюдения. Дополнительные значения получены в: Wendland B. E., Arbus G. S. Oral fluid therapy: Sodium and potassium content and osmolality of some commercial soups, juices and beverages. Can Med Assoc J 1979, 121: 564.

Таблица 142.8

Методика перевода значений из миллиграммов в миллиэквиваленты/литр (или в миллимоли/литр)

мг = миллиграмм
г = грамм
мл = миллилитр
1 мл = 1,000027 см ³
дл = децилитр = 100 мл
мэкв/л (миллиэквиваленты на литр) = мг/л / (масса эквивалента)
Масса эквивалента = атом / валентность элемента
Например: образец сыворотки крови содержит 10 мг кальция в 1 дл (100 мл).
Валентность кальция равна 2, а атомный вес — 40. Таким образом, масса эквивалента для кальция равна 20. Количество миллиэквивалентов кальция на литр равно 10 (мг/дл) × 10 (дл/л) / 20 = 5 мэкв/л.
мМ/л (ммоль/л) = мг/л / (молекулярная масса)
Об.% (объемный процент) = мМ/л × 2,24 для газа, свойства которого приближаются к идеальному (например, для кислорода или азота). Для углекислого газа этот коэффициент равен 2,226.

Таблица 142.9

Коэффициенты перевода концентрации в мэкв/л в мг/дл (100 мл) и наоборот для наиболее распространенных ионов в физиологических растворах

Элемент или радикал	мэкв/л	мг/дл	мг/дл	мэкв/л
Натрий	1	2,30	1	0,4348
Калий	1	3,91	1	0,2558
Кальций	1	2,005	1	0,4988
Магний	1	1,215	1	0,8230
Хлорид	1	3,55	1	0,2817
Бикарбонат (HCO ₃ ⁻)	1	6,1	1	0,1639
Фосфор, валентность 1	1	3,10	1	0,3226
Фосфор, валентность 1,8	1	1,72	1	0,5814
Сера, валентность 2	1	1,6	1	0,625

Например, чтобы перевести миллиэквиваленты/литр магния в миллиграммы/децилитр (100 мл), необходимо умножить показатель на 1,215. Для перевода мг/дл калия в мэкв/л необходимо умножить показатель на 0,2558.

Таблица 142.10

Содержание катионов и анионов (в мг и мэкв), присутствующих в миллимоле соли в физиологических растворах

Соль	мг/ммоль соли	Катион	мэкв/ммоль соли	мг/ммоль соли	Анион	мэкв/ммоль соли	мг/ммоль соли
Хлорид натрия (NaCl)	58,5	Na ⁺	1	23,0	Cl ⁻	1	35,5
Хлорид калия (KCl)	74,6	K ⁺	1	39,1	Cl ⁻	1	35,5
Бикарбонат натрия (NaHCO ₃)	84,0	Na ⁺	1	23,0	HCO ₃ ⁻	1	61,0
Лактат натрия (CH ₃ CH(OH)COONa)	112,0	Na ⁺	1	23,0	CH ₃ CH(OH)COO ⁻	1	89,0
Гидрофосфат калия (K ₂ HPO ₄)	174,2	K ⁺	1	78,2	HPO ₄ ²⁻	2	96,0
Дигидрофосфат калия (KH ₂ PO ₄)	136,1	K ⁺	1	39,1	H ₂ PO ₄ ⁻	1	97,0
Хлорид кальция, безводный (CaCl ₂)	111,0	Ca ²⁺	2	40,0	Cl ₂ ²⁻	2	71,0
Хлорид кальция, двухводный (CaCl ₂ · 2H ₂ O)	147,0	Ca ²⁺	2	40,0	Cl ₂ ²⁻	2	71,0
Хлорид магния, безводный (MgCl ₂)	95,2	Mg ²⁺	2	24,3	Cl ₂ ²⁻	2	71,0
Гидроксид магния, шестиводный (MgCl ₂ · 6H ₂ O)	203,3	Mg ²⁺	2	24,3	Cl ₂ ²⁻	2	71,0
Хлорид аммония (NH ₄ Cl)	53,5	NH ₄ ⁺	1	18,0	Cl ⁻	1	35,5

Состав продуктов для краткого анализа рациона (Lewis A. Barnes и John S. Curran)*

Продукты и их ориентировочные показатели	Масса (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая кислота (мг)
Молоко, сыр, сливки; прочие продукты												
Сыр: голубой, чеддер (1 кубический дюйм, 17 г)	30	105	6	9	1	165	0,2	345	0,01	0,12	Следы	0
Швейцарский сыр (1 унция), прессованный творог с добавлением сливок (1/2 чашки)	115	120	16	5	3	105	0,4	190	0,04	0,28	0,1	0
Сливки: разведение 1:2 (сливки и молоко) (2 ст. л.) Для приготовления взбитых сливок добавить 1 кусочек масла	30	40	1	4	2	30	Следы	145	0,01	0,04	Следы	Следы
Молоко: цельное (3,5 % жира) (1 чашка), обезжиренное	245	160	9	9	12	285	0,1	350	0,08	0,42	0,1	2
Пахта	245	90	9	Следы	13	300	Следы	—	0,10	0,44	0,2	2
Молочный напиток (1 чашка): какао, шоколадный напиток на основе снятого молока. К солодовому молоку добавить 4 ст. л. смеси молока и сливок в равных частях (270 г)	245	210	8	8	26	280	0,6	300	0,09	0,43	0,3	Следы
Молочные десерты, сладкий крем (1 чашка) 248 г, мороженое (8 жидких унций) 142 г		290	8	17	29	210	0,4	785	0,07	0,34	0,1	1
Запеканка из кукурузного крахмала (248 г), молочное мороженое (1 чашка) 187 г		280	9	10	40	290	0,1	390	0,08	0,41	0,3	2
Белый соус (1/2 чашки)	130	215	5	16	12	150	0,2	610	0,06	0,22	0,3	Следы
Яйца: 1 большое	50	80	6	6	Следы	25	1,2	590	0,06	0,15	Следы	0
Мясо, птица, рыба, моллюски, родственные продукты												
Говядина, баранина, телятина: постная и жирная, приготовленная, включая солонину (3 унции) (все куски)	85	245	22	16	0	10	2,9	25	0,06	0,19	4,2	0
Только постная, приготовленная; жареная говядина (2+ унции) (все куски)	65	140	20	5	0	10	2,4	10	0,05	0,16	3,4	0
Говядина, довольно жирная, например, как бифштекс или ребрышки, приготовленные (3 унции)	85	350	18	30	0	10	2,4	60	0,05	0,14	3,5	0
Говяжья печень, жареная (2 унции)	55	130	15	6	3	5	5,0	30,280	0,15	2,37	9,4	15
Свинина, постная и жирная, приготовленная (3 унции) (все куски)	85	325	20	24	0	10	2,6	0	0,62	0,20	4,2	0
Только постная, приготовленная (2+ унции) (все куски)	60	150	18	8	0	5	2,2	0	0,57	0,19	3,2	0
Ветчина, постная и жирная, жареная (3 унции)	85	245	18	19	0	10	2,2	0	0,40	0,16	3,1	0

Продукты и их ориентировочные показатели	Масса (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая кислота (мг)
Мясные блюда на обед: болонская колбаса (2 ломтика), свиная колбаса, приготовленная (2 унции), сосиска (1), бекон; жареное на огне или в духовке (3 ломтика)		185	9	16	—	5	1,3	—	0,21	0,12	1,7	0
Домашняя птица												
Цыпленок: только мясо, жареное на огне (3 унции)	85	115	20	3	0	10	1,4	80	0,05	0,16	7,4	0
в духовке (2+ унции)	75	170	24	6	1	10	1,6	85	0,05	0,23	8,3	0
Индеек, белое и серое мясо, жареная (3 унции)	85	160	27	5	0	—	1,5	—	0,03	0,15	6,5	0
Рыба и моллюски												
Лосось (3 унции) (консервированный)	85	130	17	5	0	165	0,7	60	0,03	0,16	6,8	0
Рыбные палочки, в сухарях, приготовленные (3—4)	75	130	13	7	5	10	0,3	—	0,03	0,05	1,2	0
Макрель, палтус, приготовленные	85	175	19	10	0	10	0,8	515	0,08	0,15	6,8	0
Луфарь, пикша, сельдь, окунь, шэд, приготовленные (туец консервированный в масле, 20 г)	85	160	19	8	2	20	1,0	60	0,06	0,11	4,4	0
Моллюски, приготовленные; крабовое мясо, консервированное; лобстер; устрицы, сырые; гребешок; креветки, консервированные	85	75	14	1	2	65	2,5	65	0,10	0,08	1,5	0
Зрелые сухие бобы и горох, орехи, арахис, родственные продукты												
Бобы: белые бобы со свиной и томатом, консервированные (1 чашка)	260	320	16	7	50	140	4,7	340	0,20	0,08	1,5	5
Красные бобы (128 г), лимская фасоль (96 г), вигна китайская (125 г), приготовленные (1/2 чашки)		125	8	—	25	35	2,5	5	0,13	0,06	0,7	—
Орехи: миндаль (12), кешью (8), арахис (1 ст. л.), арахисовое масло (1 ст. л.), орех пекан (12), грецкий орех (2 ст. л.), кокос (1/4 чашки)	15	95	3	8	4	15	0,5	5	0,05	0,9	—	—
Овощи и овощные продукты												
Спаржа, приготовленная, побеги (2/3 чашки)	115	25	3	Следы	4	25	0,7	1,055	0,19	0,20	1,6	30
Бобы: зеленые (1/2 чашки) приготовленные 60 г; консервированные 120 г		15	1	Следы	3	30	0,4	340	0,04	0,06	0,3	8
Лимская незрелая фасоль, приготовленная (1/2 чашки)	80	90	6	1	16	40	2,0	225	0,14	0,08	0	14
Побеги брокколи, приготовленные (2/3 чашки)	100	25	3	Следы	4	90	0,8	2500	0,09	0,20	0,8	90
Брюссельская капуста, приготовленная (2/3 чашки)	85	30	3	Следы	5	30	1,0	450	0,07	0,12	0,7	75
Капуста (110 г); цветная капуста, приготовленная (80 г); кислая капуста, консервированная (150 мг) (уменьшить количество аскорбиновой кислоты для кислой капусты на 1/3 треть (2/3 чашки))		20	1	Следы	4	35	0,5	80	0,05	0,05	0,3	37
Морковь, приготовленная (2/3 чашки)	95	30	1	Следы	7	30	0,6	10145	0,05	0,05	0,5	6

Продукты и их ориентировочные показатели	Масса (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая кислота (мг)
Кукуруза. 1 початок, приготовленная (140 г); консервированная (130 г) (1/2 чашки)		75	2	Следы	18	5	0,4	315	0,06	0,06	1,1	6
Зелень: листовая капуста (125 г), одуванчик (120 г), капуста огородная (75 г), горчица (95 г), шпинат (120 г), репа (100 г приготовленной, 150 г приготовленной) (2/3 чашки приготовленной и консервированной)		30	3	Следы	5	175	1,8	8570	0,11	0,18	0,8	45
Горошек, зеленый (1/2 чашки)	80	60	4	1	10	20	1,4	430	0,22	0,09	1,8	16
Картофель, запеченный, вареный (100 г), 10 кусочков, жареный по-французски (55 г) (при жарке добавляют 1 ст. л. масла)		85	3	Следы	30	10	0,7	Следы	0,08	0,04	1,5	16
Тыква, приготовленная (1/2 чашки)	115	40	1	1	9	30	0,5	7295	0,03	0,06	0,6	6
Кабачок, в зимний период, консервированный (1/2 чашки)	100	65	2	1	16	30	0,8	4305	0,05	0,14	0,7	14
Сладкий картофель, консервированный (1/2 чашки)	110	120	2	—	27	25	0,8	8500	0,05	0,05	0,7	15
Помидор, 1 сырой, 2/3 чашки консервированного, 2/3 чашки томатного сока	150	35	2	Следы	7	14	0,8	1350	0,10	0,06	1,0	29
Томатный кетчуп (2 ст. л.)	35	30	1	Следы	8	10	0,2	480	0,04	0,02	0,6	6
Другие овощи, приготовленные (свекла, грибы, лук, репа) (1/2 чашки)	95	25	1	—	5	20	0,5	15	0,02	0,10	0,7	7
Прочие овощи, часто употребляемые в сыром виде: кочанная капуста (1/2 чашки, 50 г), сельдерей (3 небольших побега, 40 г), огурцы (1/4 овоща средних размеров, 50 г), зеленый перец (1/2 чашки, 30 г), редис (5 шт., 40 г)		10	Следы	Следы	2	15	0,3	100	0,03	0,03	0,2	20
Морковь, сырая (1/2 морковки)	25	10	Следы	Следы	2	10	0,2	2750	0,02	0,02	0,2	2
Листья салата (2 шт.)	50	10	1	Следы	2	34	0,7	950	0,03	0,04	0,2	9
Фрукты и продукты на их основе												
Канталупа (1/2 фрукта среднего размера)	385	60	1	Следы	14	25	0,8	6,540	0,08	0,06	1,2	63
Цитрусовые и клубника: апельсин (1), грейпфрут (1/2 чашки), сок (1/2 чашки), клубника (1/2 чашки), лимон (1), мандарин (1)		50	1	—	13	25	0,4	165	0,08	0,03	0,3	55
Желтые свежие фрукты: абрикос (3), персик (2 среднего размера); консервированные фрукты в собственном соку (1/2 чашки) или сушеные, приготовленные, без добавления сахара: абрикосы, персики (1/2 чашки)		85	—	—	22	10	1,1	1,005	0,01	0,05	1,0	5

Продукты и их ориентировочные показатели	Масса (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая кислота (мг)
Прочее, сушеное: финики, без косточек (4), инжир (2), изюм (1/4 чашки)	40	120	1	—	31	35	1,4	20	0,04	0,04	0,5	—
Прочее, свежие яблоки (1), бананы (1), инжир (3), груша (1)	80	—	—	—	21	15	0,5	140	0,04	0,03	0,2	6
Продукты на основе зерновых												
Обогащенные и из цельного зерна: хлеб (1 ломтик, 23 г), бисквит (1/2 чашки), приготовленные зерновые (1/2 чашки), приготовленные зерновые (1 унция), крекеры из муки грубого помола, макароны, лапша, спагетти (1/2 чашки, приготовленные), блины (1 шт., 27 г), булочка (1/2 чашки), вафля (1/2 чашки, 38 г)	65	2	1	16	20	0,6	10	0,09	0,05	0,7	—	—
Простой хлеб (1 ломтик, 23 г), приготовленные зерновые (1/2 чашки), макароны, лапша, спагетти (1/2 чашки), поп-корн (1/2 чашки), сухие крендельки с солью, мелкие (15 шт.), булочка (1/2 чашки)	65	2	1	16	10	0,3	5	0,02	0,02	0,3	—	—
Десерты												
Кекс, простой (1 шт.), жареный пирожок (1 шт.) Для мороженого и жареного пирожка добавлять значение для сахара (1 ст. л.) Для шоколадных тортов добавлять шоколад (30 г)	45	145	2	5	24	30	0,4	65	0,02	0,05	0,2	—
Печенье, простое (1 шт.)	25	120	1	5	18	10	0,2	20	0,01	0,01	0,01	—
Хрустящий пирожок, один кусочек (1/7 часть)	20	95	1	6	8	3	0,3	0	0,04	0,03	0,3	—
Сахарная пудра, белая, обогащенная (1 ст. л.)	7	25	1	Следы	5	1	0,2	0	0,03	0,02	0,2	0
Жиры и масла												
Животное масло, маргарин (1 кусочек, 1/2 ст. л.)	7	50	Следы	6	Следы	1	0	230	—	—	—	—
Жиры и масла, в составе пищи (1 ст. л.), заправка для салата из уксуса и растительного масла (2 ст. л.)	14	125	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0
Заправки для салата с майонезом (1 ст. л.)	15	80	Следы	9	1	2	0,1	45	Следы	Следы	Следы	0
Сахар, кондитерские изделия												
Конфеты, простые (1/2 унции), джем и желе (1 ст. л.), сироп (1 ст. л.), десерты с желатином, простые (1/2 чашки), напитки газированные (1 чашка)	60	0	0	14	3	0,1	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы
Шоколадная помадка (1 унция), шоколадный сироп (3 ст. л.)	125	1	2	30	15	0,6	10	Следы	0,02	0,1	Следы	Следы

Продукты и их ориентировочные показатели	Масса (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая кислота (мг)
Меласса (1 ст. л.), карамель (1/2 унции)		40	Следы	Следы	8	20	0,3	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы
Сахар (1 ст. л.)	12	45	0	0	12	0	Следы	0	0	0	0	0
Прочее												
Шоколад горький (1 унция)	30	145	3	15	8	20	1,9	20	0,01	0,07	0,4	0
Шербет (1/2 чашки)	96	130	1	1	30	15	Следы	55	0,01	0,03	Следы	2
Супы												
Бобовый, гороховый (из зеленого горошка) (1 чашка)		150	7	4	22	50	1,6	495	0,09	0,06	1,0	4
Лапша, со свиной, цыпленком (1 чашка)		65	4	2	7	10	0,7	50	0,03	0,04	0,9	Следы
Суп-пюре из моллюсков, мясной или куриный суп с овощами, томатами (1 чашка)		90	3	2	14	25	0,9	1880	0,05	0,04	1,1	3

* См. соответствующие таблицы 142.8 и 142.10.

Wilson E. D., Fisher K. H., Fuqua M. E. Principles of Nutrition, 2nd ed. — New York: John Wiley & Sons, 1965. — P. 528–33.

Питательная ценность продуктов, употребляемых в пищу детьми (на порцию)¹

Продукты	Порция (г)	Энергетическая ценность (ккал)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Натрий (мг)	Кальций (мг)	Железо (мг)	Витамин А (МЕ)	Тиамин (мг)	Рибофлавин (мг)	Ниацин (мг)	Аскорбиновая (мг)
Злаки													
Ячмень	2,4	9	0,3	0,1	1,8	—	19	1,1	—	0,07	0,07	0,9	0
Ячмень с высоким содержанием белка	2,4	9	0,9	0,1	1,1	—	17	1,8	—	0,06	0,07	0,8	0
Смешанные злаки	2,4	9	0,3	0,1	1,8	—	18	1,5	—	0,06	0,07	0,8	0
Толокно	2,4	10	0,3	0,2	1,7	—	18	1,8	—	0,07	0,06	0,9	0
Рис	2,4	9	0,2	0,1	1,9	—	20	1,8	—	0,06	0,05	0,8	0
Ужин, порция													
Лапша с мясом и яйцом	213	122	5,4	4,0	15,7	37	18	0,9	1400	0,06	0,08	1,2	3
Лапша с цыпленком	213	109	4,1	3,0	16,1	36	36	0,8	1900	0,06	0,07	1,1	3
Макароны с ветчиной	213	127	6,8	2,9	18,0	101	159	0,8	1100	0,12	0,21	1,7	5
Рис с индейкой	213	104	3,8	2,9	15,3	33	50	0,6	2200	0,02	0,06	0,6	3
Спагетти, помидоры, говядина	213	135	5,4	2,7	21,6	42	39	1,1	1500	0,14	0,15	2,3	5
Фрукты													
Яблочное пюре	213	79	0,1	0,0	21,9	5	10	0,4	20	0,03	0,06	0,1	81
Яблочно-абрикосовое пюре	220	104	0,5	0,5	27,3	6	13	0,6	745	0,03	0,07	0,3	39
Бананы и тапиока	220	147	0,8	0,4	39,1	21	17	0,7	100	0,03	0,04	0,5	57
Персики	220	157	1,3	0,4	41,6	10	11	0,6	400	0,03	0,07	1,4	42
Груши	213	93	0,6	0,2	24,7	4	18	0,5	70	0,03	0,06	0,4	47
Мясо, в том числе птицы													
Говядина	99	105	14,3	4,9	0	65	8	1,6	100	0,01	0,16	3,3	2
Цыпленок	99	148	14,6	9,5	0	50	54	1,0	200	0,01	0,16	3,4	2
Ветчина	99	123	14,9	6,6	0	66	5	1,0	30	0,14	0,19	2,8	2
Баранина	99	111	15,0	5,2	2,5	73	7	1,6	30	0,02	0,20	3,2	2
Индейка	99	128	15,2	7,0	0	72	28	1,3	600	0,02	0,25	3,4	2
Яичный желток	94	191	9,4	16,3	0,9	37	72	2,6	1200	0,07	0,25	1,45	1
Овощи													
Бобы	206	51	2,5	0,3	11,8	3	133	2,2	900	0,04	0,21	0,7	17
Свекла	128	43	1,7	0,1	9,8	106	18	0,4	40	0,01	0,06	0,2	4
Морковь	213	67	1,7	0,4	15,4	104	49	0,8	25 000	0,05	0,09	1,1	12
Овощная смесь	213	88	3,1	0,8	17,4	77	24	0,9	9000	0,06	0,07	1,4	5
Горох	213	113	7,0	1,1	19,0	15	34	1,9	700	0,15	0,13	2,0	9
Тыква	213	51	1,8	0,4	12,0	3	50	0,7	4000	0,02	0,14	0,8	17
Сладкий картофель	220	113	2,4	0,3	30,7	49	35	0,8	15 000	0,06	0,08	0,8	21

¹ См. таблицы перевода величин (142.6 и 142.8).Pennington J. A. T. (ed.) Bowes and Church's Food Values of Portions Community Used, 15th ed. — New York: Harper & Row, 1989.

Таблица 142.13

Соответствие температуры по шкале Цельсия и Фаренгейта¹

0	32,0	37,2	99	39,2	102,6	41,2	106,2
20	68,0	37,4	99,3	39,4	102,9	41,4	106,5
30	86,0	37,6	99,7	39,6	103,3	41,6	106,9
31	87,8	37,8	100,1	39,8	103,7	41,8	107,2
32	89,6	38	100,4	40,0	104	42	107,6
33	91,4	38,2	100,8	40,2	104,4	43	109,4
34	93,2	38,4	101,2	40,4	104,7	44	111,2
35	95,0	38,6	101,5	40,6	105,1	100	212
36	96,8	38,8	101,8	40,8	105,4		
37	98,6	39	102,2	41,0	105,8		

¹ Для перевода из показателей, выраженных в градусах Цельсия, в градусы Фаренгейта, следует умножить их на 1,8 и прибавить 32. Для перевода из градусов Фаренгейта в градусы Цельсия следует вычесть 32 и разделить на 1,8.

ЛИТЕРАТУРА

- Abbott Laboratories. Diagnostic Division. — Abbott Park, IL, 1996.
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183.
- Baroni S., Scribano D., Valentini P. et al. Serum apolipoproteins AI, B, CII, CIII, E, and lipoprotein (a) in children. *Clin Biochem* 1996; 29: 603.
- Bonnefont J. P., Specola N. B., Vassault A. et al. The fasting test in children: Application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 80.
- Buck M. L. Anticoagulation with warfarin in infants and children. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1316.
- Chenillot O., Henny J., Steinmetz J. et al. High-sensitivity C-reactive protein: Biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1003–11.
- Davis M. L., Austin C., Messner B. L. et al. IFCC-standardized pediatric reference intervals for 10 serum proteins using the Beckman Array 360 System. *Clin Biochem* 1996; 29: 489.
- De Schepper J., Derde M. P., Goubert P., Gorus F. Reference values for fructosamine concentrations in children's sera: Influence of protein concentration, age and sex. *Clin Chem* 1988; 34: 2444–7.
- Denny X., Yogev R., Gelman R. et al. Lymphocyte subsets in healthy children during the first five years of life. *JAMA* 1992; 267: 1484.
- Diaz J., Tornel P. L., Martinez P. Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion. *Clin Chem* 1995; 41: 1048.
- Dickinson J. C., Hamilton P. B. The free amino acids of human spinal fluid determined by ion exchange chromatography. *J Neurochem* 1966; 13: 1179.
- Esoterix Endocrinology. — Calabasas Hills, CA 91301.
- Gibson L. E., di Sant'Agnesse P. A., Schwachman H. Procedure for the quantitative ion-toporetic sweat test for cystic fibrosis. — Rockville, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 1985. — P. 1–4.
- Gillard B. K., Simbala J. A., Goodglick L. Reference intervals for amylase isoenzymes in serum and plasma of infants and children. *Clin Chem* 1983; 29: 1119.
- Hoffman G., Aramaki S., Blum-Hoffman E. et al. Quantitative analysis for organic acids in biological samples: Batch isolation followed by gas chromatographic-51 mass spectrometry analysis. *Clin Chem* 1989; 35: 587.
- Instructions for Authors: Systeme International (SI) conversion factors for selected laboratory components. *JAMA* 1999; 281: 19.
- Jedeikin R., Makela S. K., Shennan A. T. et al. Creatine kinase isoenzymes in serum from cord blood and the blood of healthy full-term infants during the first three postnatal days. *Clin Chem* 1982; 28: 317.
- Jung D., Lun L., Zinsmeyer J. et al. The concentration of hypoxanthine and lactate in the blood of healthy and hypoxic newborns. *J Perinat Med* 1985; 13: 43.
- Kaplan E. L., Rothermel C. D., Johnson D. R. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: Normal values for children ages 2 to 12 in the United States. *Pediatrics* 1998; 101: 86.
- Knight J. A., Haymond R. E. γ -Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease. *Clin Chem* 1981; 27: 48.
- Koren G., Butt W., Rajchgor P. et al. Intravenous paraldehyde for seizure control in neonates. *Neurology* 1986; 36: 108.
- Krafte-Jacobs B., Bock G. H. Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1996; 24: 1455.
- Laskowska-Klita T., Szymczak E., Radomska B. Serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations in hypercholesterolemic and normocholesterolemic children. *Clin Pediatr* 2001; 40: 149–54.
- Lockitch G., Halstead A. C., Albersheim S. et al. Age and sex specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured on the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem* 1988a; 34: 1622.
- Lockitch G., Halstead A. C., Quigley G., MacCallum C. Age and sex specific pediatric reference intervals: Study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN nephelometer. *Clin Chem* 1988b; 34: 1618.
- Lockitch G., Halstead A. C., Wadsworth L. et al. Age and sex specific pediatric reference intervals and correlations for

- zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem* 1988c; 34: 1625.
- Makikallio K., Vuolteenaho O., Jouppila P.* et al. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 726–31.
- Mayo Medical Laboratories. — Rochester, MN 55905.
- Meites S.* (ed.) *Pediatric Clinical Chemistry, Reference (Normal) Values*, 3rd ed. — Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry, 1989.
- Nichols Institute Diagnostics. — San Juan Capistrano, CA 92675.
- Pesce M. A., Bodourian S., Harris R. C., Nicholson J. F.* Enzymatic micromethod for measuring galactose-1-phosphate uridylyltransferase in erythrocytes. *Clin Chem* 1977c; 23: 1711.
- Pesce M. A., Bodourian S., Nicholson J. F.* A new microfluorometric method for the measurement of galactose-1-phosphate in erythrocytes. *Clin Chem Acta* 1982b; 118: 177.
- Pesce M. A., Boudorian S.* Clinical significance of plasma galactose and erythrocyte galactose-1-phosphate measurements in transferase-deficient galactosemia and in individuals with below-normal transferase activity. *Clin Chem* 1982a; 28: 301.
- Pianosi P., Seargeant L., Haworth J. C.* Blood lactate and pyruvate concentrations, and their ratio during exercise in healthy children: Developmental perspective. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 518.
- Pittet J. L., de Moerloose P., Reber G.* et al. VTDAS D-dimer: Fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 410.
- Rosenthal P., Pesce M. A.* Long-term monitoring of D-lactic acidosis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 674.
- Schmidt-Sommerfeld E., Werner D., Penn D.* Carnitine plasma concentrations in 353 metabolically healthy children. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 356.
- Shapira E., Blitzer M. G., Miller J. B., Africk D. K.* *Biochemical Genetics. A Laboratory Manual.* — New York: Oxford University Press, 1989.
- Sherry B., Jack R. M., Weber A., Smith A. L.* Reference interval for prealbumin for children two to 36 months old. *Clin Chem* 1988; 34: 1878.
- Soldin S. J., Bailey J., Beatey J.* et al. Pediatric reference ranges for lipase. *Clin Chem* 1995; 41: 593.
- Soldin S. J., Hicks J. M., Bailey J.* et al. Pediatric reference ranges for 25 hydroxy vitamin D during the summer and winter. *Clin Chem* 1997; 43: S200.
- Straczek J., Felden F., Dousset B.* et al. Quantification of methymalonic acid in serum measured by capillary gas chromatography-mass spectrometry astert-butyl dimethylsilyl derivatives. *J Chromatogr* 1993; 620: 1.
- Syva Company. *TDM Serum Sample Guide.* — Palo Alto, CA, 1986.
- Taylor W. J., Caviness M. H. D.* (eds.) *A Textbook for the Clinical Application of Therapeutic Drug Monitoring.* — Irving, TX: Abbott Laboratories, Diagnostic Division, 1986.
- Thiru Y. N., Pathan N., Bignall S.* et al. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2979–83.
- Unten S. K., Hokama Y.* Enzyme immunoassay for C-reactive protein analysis. *J Clin Lab Anal* 1987; 1: 205.
- Vilaseca M. A., Moyano D., Ferrer I.* et al. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690.
- Visnapu L. A., Karlson L. K., Dubinsky E. J.* et al. Pediatric reference ranges for serum aldolase. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 476.

Глава 143

Принципы лекарственной терапии

Майкл Д. Рид (Michael D. Reed),
Питер Гал (Peter Gal)

Клиническая фармакология занимается интеграцией фармакокинетического и фармакодинамического профиля препаратов с целью оптимизации лекарственной терапии. **Фармакокинетика** — это количественная оценка каждого этапа метаболизма препарата (всасывания, распределения, метаболизма и экскреции). Возможность точно оценить фармакокинетические параметры препарата позволяет выбрать дозу и интервал дозирования, что в итоге обеспечивает достижение целевой концентрации препарата и/или желаемого фармакологического эффекта. Концентрация препарата в определенной биологической жидкости служит теоретическим отражением его концентрации в тканях, т. е. в месте действия. На практике же концентрация препарата в крови (или другой биологической жидкости) обязательно отражает данный показатель в ткани или в месте расположения рецептора. Важно понимать те трудности, которые связаны с определением концентрации препарата в биологической жидкости; к таким трудностям относят физические препятствия получения той или иной жидкости, ограниченный объем жидкости, который можно изъять без вреда для здоровья, а также чувствительность и специфичность доступных лабораторных методик.

Фармакодинамика изучает связь фармакологического ответа и измеренной концентрации препарата в крови (или иной биологической жидкости). Фармакологические и токсикологические эффекты большинства лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с микро- и макромолекулярными компонентами клеток. Рациональное применение препарата зависит от понимания врачом его фармакокинетического и фармакодинамического профиля. Многочисленные исследования показали, что использование препарата в дозах с учетом критериев фармакокинетики и фармакодинамики обеспечивает гораздо большую эффективность и меньшую токсичность. Понимание значения возраста пациента очень важно для всех педиатров, которые назначают те или другие препараты своим маленьким пациентам. В настоящее время доказано, что возраст — одна из важнейших переменных, определяющая метаболизм препарата и характер его действия.

Влияние возраста на лекарственную терапию

Лекарственные средства, назначаемые внутрь, должны преодолеть ряд биологических барьеров, прежде чем попасть в системный кровоток, а затем и к месту действия.

Всасывание в ЖКТ. Несмотря на то что определенные ксенобиотики и питательные вещества всасываются по механизму активного транспорта или облегченной диффузии, большинство препаратов поступает в кровоток путем пассивной диффузии. На скорость и полноту всасывания препарата из ЖКТ влияет ряд важных факторов: рН-зависимая диффузия, наличие, отсутствие и тип желудочного содержимого, время эвакуации желудочного содержимого, а также моторика ЖКТ. Эти физиологические процессы определяют четкую, хотя и весьма переменную зависимость всасывания препарата от возраста пациента (табл. 143.1). Несмотря на ясный характер созревания описанных здесь процессов, который происходит по мере взросления ребенка, и их существенное влияние на всасывание препарата в кишке, в целом биодоступность большинства препаратов у новорожденных можно расценивать как достаточную. По возможности следует назначать лекарственные препараты внутрь.

Таблица 143.1

Физиологические факторы, влияющие на всасывание препарата при приеме внутрь

Показатель	Новорожденный	Младенец	Ребенок старшего возраста
Секреция кислоты в желудке	Снижена	Норма	Норма
Эвакуация содержимого желудка	Снижена	Повышена	Повышена
Моторика кишки	Снижена	Норма	Норма
Функция желчных путей	Снижена	Норма	Норма
Микрофлора кишки	Приобретается	Не отличается от взрослого	Не отличается от взрослого

Другие пути всасывания препаратов. Другим распространенным путем введения препаратов у новорожденных и детей, помимо внутривенного, является внутримышечный. Средства, которые вводят внутримышечно, должны быть водорастворимыми при физиологических значениях рН, что препятствует их выпадению в осадок, а следовательно, и замедленному, нарушенному или изменчивому всасыванию из места введения. Растворимость препарата в жирах способствует их диффузии в капилляры. Для обеспечения адекватного всасывания в месте внутримышечной инъекции должен быть хороший кровоток. У детей в критическом состоянии, а также с угнетением периферического кровотока в результате низкого сердечного выброса или поражения дыхательной системы это важное физиологическое условие может отсутствовать.

Кожа — другой важный орган для всасывания лекарственных препаратов и химических веществ окружающей среды, которому нередко уделяют недостаточно внимания. Примером может служить токсическое действие гексахлорофена, анилинсодержащих дезинфицирующих веществ или гидрокортизона, с которыми контактирует новорожденный. Всасывание химических веществ через кожу находится в прямой зависимости от степени увлажнения кожи и в обратной — от толщины рогового слоя. Кожный покров доношенного новорожденного представляет собой более эффективный функциональный барьер, чем кожа недоношенного ребенка. Однако более важным фактором выступает то обстоятельство, что отношение площади поверхности кожи новорожденного к его массе тела в 3 раза больше, чем у взрослого человека. Та-

ким образом, количество всосавшегося через кожу лекарственного препарата (его биодоступность) у новорожденного будет примерно в 3 раза выше. Эти обстоятельства позволяют считать нанесение препаратов на кожу важным способом их доставки в системный кровоток при условии адекватного кровоснабжения тканей.

По мере развития ребенка происходят непредсказуемые изменения биодоступности лекарственных средств. Увеличение времени эвакуации содержимого желудка и неравномерная кишечная перистальтика обуславливают изменчивые показатели всасывания лекарственных веществ, приводя к снижению биодоступности и абсолютного значения или увеличению времени достижения пиковой концентрации препарата в плазме. Уменьшение скорости всасывания и/или биодоступности (количества поступившего в кровоток препарата) может иметь очень важное клиническое значение, поскольку вызывает неадекватное дозирование препарата, тогда как снижение абсолютных показателей и увеличение времени достижения пиковой концентрации препарата в плазме могут быть менее значимы. Влияние развития ребенка на всасывание медикаментов в ЖКТ зависит и от лекарственной формы препарата. Твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы) должны раствориться, прежде чем смогут проникнуть через клеточную мембрану. Большинство препаратов новорожденным и детям младшего возраста назначают в жидкой лекарственной форме, некоторые — в суспензии. В целом лекарственные формы для приема внутрь можно расположить в следующей последовательности по скорости всасывания (в порядке уменьшения скорости): жидкая форма, суспензия, капсула, таблетка, таблетка длительного действия.

Распределение препарата. Понимание характера распределения лекарственного средства в организме имеет важное значение для выбора дозы. Хотя показатель объема распределения (V_d , или *явный объем распределения*) не отражает истинный физиологический объем, оценка этого параметра фармакокинетики позволяет определить общее количество препарата в организме, а с учетом его концентрации в крови можно вычислить распределение в тканях. Знание показателя V_d важно для выбора начальной дозы препарата и назначения оптимального режима дозирования с целью получения целевой концентрации лекарственного средства. Значение V_d для ряда препаратов может

существенно различаться у доношенных и недоношенных новорожденных, детей грудного и более старшего возраста и взрослых. Эти различия объясняются разнообразными параметрами, имеющими прямую зависимость от возраста, — составом и объемом жидкостных пространств организма, характеристикой связывания с сывороточными белками, а также гемодинамическими факторами (сердечный выброс, региональный кровоток, мембранная проницаемость). Абсолютное количество, а также распределение в организме жира и воды зависит от возраста ребенка и хорошо изучено. Изменение объема жидкостных пространств организма и распределения воды обуславливает различия показателя V_d у детей грудного и более старшего возраста.

Степень связывания препарата с циркулирующими белками плазмы крови непосредственно влияет на показатели распределения лекарственного средства. Только свободный препарат может перейти из крови в другое жидкостное пространство и ткань, где он связывается с рецепторами и вызывает ответную реакцию. Связывание лекарственного средства с белками плазмы крови зависит от ряда возрастных переменных, включая абсолютное количество белка, количество доступных зон связывания, константу сродства препарата с белком, влияние патофизиологического состояния, а также наличие эндогенных веществ, которые могут конкурировать за связывание с белками (лекарственное взаимодействие — вытеснение препарата из связи с белком). Эти и другие клинически значимые переменные могут влиять на связывание препарата с белками в зависимости от возраста. Степень связывания лекарственного средства с белками влияет на показатели V_d и клиренса, а также на выраженность фармакологического эффекта.

К самым важным белкам, которые обуславливают связывание препаратов в плазме, относят альбумин, кислый α_1 -гликопротеид и липопротеиды. Абсолютная концентрация этих белков зависит от возраста, питания и патологического состояния. Препараты-основания связываются преимущественно с альбумином, кислым α_1 -гликопротеидом и липопротеидами, тогда как кислотные и нейтральные лекарственные вещества — только с альбумином. У новорожденных сывороточный уровень альбумина и общего белка невысок и достигает показателей взрослого организма лишь к 10–12 мес. Сходные возрастные изменения от-

мечаются и в отношении кислого α_1 -гликопротеида: его концентрация у новорожденного примерно в 3 раза ниже, чем у матери, а показателей взрослого организма он достигает лишь к 12 мес.

Помимо лекарственных препаратов с белками плазмы крови связывается также ряд эндогенных веществ, которые конкурируют за доступные места связывания на молекуле белка. У новорожденных это свободные жирные кислоты, билирубин и 2-гидроксибензоилглицин, которые влияют на баланс концентрации свободного и связанного препарата. Клинически значимая реакция вытеснения из связи с белками развивается только в том случае, когда препарат на 80–90% находится в связанном состоянии, его клиренс ограничен, а явный объем распределения невелик (обычно менее 0,15 л/кг). До введения того или иного лекарственного средства недоношенному или доношенному новорожденному целесообразно оценить возможность вытеснения этим препаратом билирубина из связи с белками.

Метаболизм препарата. С появлением молекулы препарата в организме человека начинается процесс ее выведения. Общая скорость выведения препарата описывается таким параметром фармакокинетики, как клиренс (Cl) или суммарный клиренс. Суммарный клиренс препарата — это сумма всех механизмов элиминации лекарственного средства (см. ниже разд. «Клиренс»). Основной орган, в котором идет метаболизм лекарственных веществ, — это печень, хотя почки, кишечник, легкие, надпочечники, кровь (фосфатазы, эстеразы) и кожа могут также принимать участие в биотрансформации отдельных веществ. Биотрансформация большинства лекарственных препаратов (липофильных слабых кислот и слабых оснований) сводится к образованию полярных водорастворимых веществ, которые легко выводятся из организма через желчь, почки или легкие. Несмотря на то что биотрансформация большинства препаратов приводит к образованию более слабых или вовсе не активных веществ, родительские молекулы могут превращаться в активные метаболиты или промежуточные продукты (например, теофиллин — в кофеин, карбамазепин — в 10,11-эпокиксидное производное карбамазепина). И напротив, фармакологически неактивные родительские молекулы или пролекарства могут превращаться в активные химические вещества (например, хлорамфеникола суццинат в активное основание хлорамфеникола, а цефуроксима аксетил — в активный цефуроксим),

которые подвергаются последующей трансформации и выведению.

Метаболизм препарата в гепатоците сводится к двум основным ферментативным процессам — реакциям I (несинтетической) и II (синтетической) фазы. Реакции I фазы включают окисление, восстановление, гидролиз и гидроксילирование, II фазы — конъюгацию с глицином, остатком глюкуроновой или серной кислоты. Большинство ферментов, метаболизирующих препараты, находится в гладком эндоплазматическом ретикулуме клетки. Из описанных систем окисления со смешанной функцией наиболее подробно изучена система цитохрома P450. Эта система представляет собой суперсемейство, включающее более 13 основных ферментов и множество изоферментов отдельных семейств генов. Самое большое значение в метаболизме лекарственных веществ у человека имеют такие подсемейства цитохрома P450, как 1A2, 2D6, 2C19 и 3A4. При рождении концентрация ферментов, окисляющих лекарственные препараты (с поправкой на массу печени), аналогична таковой у взрослых. Однако активность этих окислительных систем снижена, что выражается в увеличении времени элиминации у новорожденных тех препаратов, которые метаболизируются с участием окисления (например, фенитоин, диазепам). После рождения система монооксигеназ цитохрома P450 быстро созревает, поэтому у 6-месячного ребенка метаболическая активность достигает показателей взрослого человека, а иногда даже превышает их. Знание субстратов отдельных изоферментов и влияния некоторых препаратов на активность этих изоферментов (стимуляция, ингибирование) позволяет врачу предугадать возможность клинически значимого лекарственного взаимодействия, связанного с метаболизмом. Субстраты, индукторы и ингибиторы отдельных изоферментов, имеющих большое значение в метаболизме лекарственных препаратов у человека, представлены в табл. 143.2.

В период новорожденности также снижена активность отдельных гидролитических ферментов, включая эстеразы крови. Последние играют важную роль в процессе метаболизма кокаина, поэтому клиренс этого вещества у новорожденных существенно снижен.

В настоящее время известно, что выведение метаболитов из организма как у доношенных, так и недоношенных новорожденных ограничено; это может повлечь клинически значимое накопление

Таблица 143.2

Важные изоферменты цитохрома P450 при метаболизме лекарственных препаратов у человека: субстраты изоферментов, их ингибиторы и индукторы

Изофермент	Полиморфизм	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
1A2	Возможен	Ацетаминофен, кофеин, кломипрамин, клозапин, имипрамин, фенацетин, пропранолол, такрин, теofilлин	Флувоксамин, фторхинолоны (например, ципрофлоксацин)	Овощи семейства крестоцветных, омепразол, ароматические углеводороды, курение
2C9	Да	Диклофенак, ибупрофен, фенитоин, толбутамид, S-варфарин	Флуконазол, изониазид, итраконазол (?), сульфafenазол	Рифампин
2C19	Да	Амитриптилин, циталопрам, диазепам, имипрамин, метилфенбарбитал, омепразол, пропранолол	Флуконазол, флувоксамин, флуоксетин, омепразол	Рифампин
2D6	Да	Амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, кодеин, декстрометорфан, доксепин, энкаинид, флекаинид, флуоксетин, галоперидол, имипрамин, лоратадин, метопролол, нортриптилин, пароксетин, перфеназин, пропafenон, пропранолол, рisperидон, тиоридазин, тимолол, трамадол	Циметидин, флуоксетин, норфлуоксетин, нефазодон (и его метаболиты), пароксетин, перфеназин, пропексифен, хинидин, сертралин, тиоридазин	—
2E1	Нет	Ацетаминофен, алкоголь, хлорзоксазон, дапсон	Дисульфирам, изониазид	Этанол, изониазид
3A4	Возможен	Алфентанил, алпразолам, амиодарон, амитриптилин, астемизол, карбамазепин, цизаприд, циклоспорин, дапсон, дилтиазем, дизопирамид, эритромицин, этинилэстрадиол, имипрамин, индинавир, лидокаин, лоратадин, ловастатин, мидазолам, нифедипин, нефазодон, прогестерон, хинидин, ритонавир, саквинавир, такролимус, терфенадин, тестостерон, триазолам, верапамил	Циметидин, циталопрам, дилтиазем, этинилэстрадиол, флуконазол, флувоксамин, флуоксетин, индинавир, норфлуоксетин, итраконазол, кетоконазол, макролиды (кларитромицин, эритромицин), метронидазол, нефазодон, нарингенин, ритонавир	Карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин, рифампин

активных метаболитов, которое отсутствует у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Примером может служить процесс N-метилирования теofilлина с образованием кофеина. Эта реакция приобретает очень важное значение у новорожденных, поскольку метаболизм теofilлина ограничен, а значит, его доступность для реакции N-метилирования увеличивается. Сам кофеин метаболизируется хорошо, но у недоношенных новорожденных с незрелыми ферментами печени он выводится преимущественно почками. Последний процесс у новорожденных замедлен, что обуславливает возможность значительного накопления кофеина в организме и развитие токсических эффектов, особенно если врач неправильно интерпретирует данные исследования концентрации кофеина до достижения ее стабильного равновесного уровня.

Для врача очень важно понимать последовательность созревания процессов метаболизма лекарственных препаратов, особенно при назначении тех лекарственных средств, которые подвергаются пре-

имущественному метаболизму в печени. Примером невнимательного отношения к этому факту служит трагедия, которая произошла после назначения обычных доз хлорамфеникола (75–100 мг/кг/сут) недоношенным и доношенным новорожденным (смертельный синдром «серого ребенка»), а также положительный эффект препарата при назначении пересмотренных доз (15–50 мг/кг/сут) с учетом ограниченной возрастной способности печени к конъюгации с остатком глюкуроновой кислоты. Глюкуронид хлорамфеникола — это основной метаболит данного препарата, который выводится почками.

Итоговая способность ребенка метаболизировать препараты обусловлена генетическими факторами. Замедление метаболизма лекарственного средства с участием определенных ферментных систем позволяет предугадать развитие токсичности. В настоящее время эта область медицины бурно развивается, поэтому в ближайшем будущем можно ожидать новых достижений в сфере фармакогенетики.

Экскреция препарата. Количество препарата, фильтруемого почечным клубочком в единицу времени, зависит от функциональной способности клубочка, активности почечного кровотока, а также степени связывания препарата с белками плазмы. Количество отфильтрованного препарата находится в обратной зависимости от степени его связывания с белками. Известно, что фильтрации в клубочке и экскреции подвергается лишь свободное лекарственное средство. Почечный кровоток у новорожденного достаточно вариабелен, но чаще всего составляет около 12 мл/мин; показателей взрослого человека он достигает лишь к 5–12 мес. жизни. СКФ у доношенного новорожденного равна 2–4 мл/мин, по прошествии 2–3 дней жизни она повышается до 8–20 мл/мин, а показателей взрослого человека достигает к 3–5 мес. У недоношенного новорожденного менее 34 нед. СКФ существенно ограничена и увеличивается очень медленно.

Фармакокинетика

Основные понятия. Фармакокинетика представляет собой математическое выражение перемещения лекарственного средства в организме. Клиническое применение фармакокинетики возможно только в сочетании с фармакодинамическими показателями препарата. В связи с обратимостью фармакологического действия большинства лекарственных средств время начала, выраженность и длительность действия препарата пропорциональны его количеству в организме в любой конкретный момент времени. Методы фармакокинетики позволяют прогнозировать концентрацию препарата в любой момент времени и выбрать дозу, чтобы достичь желаемой концентрации. В основе клинической фармакокинетики лежит тот установленный факт, что фармакологическое и/или токсикологическое действие препарата зависит в большей степени от его концентрации в биологической жидкости (крови), а не от абсолютного количества, принятого внутрь.

Биологическое распределение большинства применяемых в клинике лекарственных препаратов лучше описывается с использованием принципов линейной фармакокинетики (кинетики первого порядка): сывороточная концентрация (или, что более точно, количество препарата в организме) прямо пропорциональна введенной дозе. К примеру, если доза препарата, который подчиняется

линейной фармакокинетики, удваивается, то его концентрация в крови в состоянии равновесия также удваивается. Такая зависимость в сочетании с адекватным наблюдением за пациентом часто используется в клинике для подбора дозы (см. ниже разд. «Индивидуальный подбор дозы»). В отличие от этого некоторые вещества, например фенитоин, салицилаты и алкоголь, подчиняются нелинейной фармакокинетики; их пути метаболизма подвергаются насыщению, что приводит к непропорциональному изменению концентрации в зависимости от дозы. В обычных клинических условиях низкие дозы этих препаратов подчиняются линейной фармакокинетики, однако по мере увеличения дозы пути метаболизма «насыщаются». В таких случаях говорят о кинетике нулевого порядка или Михаэлиса–Ментена. Классические принципы периода полувыведения ($T_{1/2}$) и клиренса не применимы к препаратам, подчиняющимся кинетике нулевого порядка. Уточнение профиля распределения препаратов в детском организме (в условиях ограниченного объема и частоты взятия образцов биологических жидкостей) стало возможным благодаря появлению новых методов исследования фармакокинетики — например, теории оптимального забора образцов.

Всасывание и биодоступность препаратов. Для того чтобы развился эффект, препарат должен поступить из места введения в большой круг кровообращения; отсюда он распределяется к месту действия, а затем выводится из организма. Биодоступностью называют количество препарата, которое поступило в большой круг кровообращения за ограниченный период времени. За некоторым исключением (например, пролекарства) биодоступность при внутривенном введении составляет 100%. Биодоступность препарата чаще всего описывают как долю, поступившую в кровоток при различных путях введения по сравнению с внутривенным введением лекарственного средства. Биодоступность рассчитают как соотношение площади под кривой концентрация-время (AUC) после внесосудистого введения препарата к той же площади после внутривенного введения (например, $AUC_{\text{внутри}}/AUC_{\text{в/в}}$).

Профиль всасывания препарата — комплексное понятие, которое определяется как биодоступностью, так и скоростью всасывания. Скорость и степень всасывания зависят от ряда физико-химических факторов. Так, присутствие пищи в желудке и двенадцатиперстной кишке может снизить ско-

рость, но обычно не влияет на степень всасывания большинства препаратов для приема внутрь. Клиническое значение этого взаимодействия зависит от того, связана ли эффективность препарата с его максимальной сывороточной концентрацией (снижение скорости всасывания будет сопровождаться формированием более пологой кривой достижения максимальной концентрации) либо с общим содержанием препарата в организме. Оценка скорости всасывания препарата важна для прогнозирования времени развития токсических проявлений в случае передозировки. И напротив, патологическое состояние или лекарственное взаимодействие, приводящее к снижению биодоступности, скорее всего, повлияет на ответную реакцию на лечение. Одновременное назначение фенитоина и энтерального зондового питания резко снижает биодоступность фенитоина. Подобные взаимодействия препаратов и пищи часто не учитывают при анализе причин безуспешного лечения.

Объем распределения. Объем распределения (V_d) — это гипотетический объем жидкости, в котором распределяется препарат; он равен отношению общего содержания препарата в организме к его сывороточной концентрации. Явный объем распределения выражается уравнением $V_d = D/C_p$, где C_p — максимальная плазменная концентрация препарата после введения дозы D . Показатель V_d можно использовать для расчета начальной или нагрузочной дозы (LD) лекарственного средства, необходимой для достижения желаемой сывороточной концентрации (C_p), а также для выбора дозы для болюсного введения, которая позволила бы повысить недостаточную сывороточную концентрацию препарата до целевого терапевтического уровня. После выбора целевой максимальной сывороточной концентрации и известном среднем возрастном значении V_d (определенном на практике или полученным из литературы) необходимую дозу препарата для получения такой концентрации легко рассчитать по формуле:

$$LD = C_p \text{ (мг/л)} \times V_d \text{ (л/кг)} \times \text{масса тела пациента (кг)}.$$

Из этого соотношения видно, что выведение препарата из организма, или его клиренс, не зависит от начальной или нагрузочной дозы. Например, даже если препарат выводится из организма только почками, его начальная доза одинакова для всех пациентов независимо от функции почек. Первая

доза достигает равновесной концентрации в биологической жидкости и тканях.

Период полувыведения. Периодом полувыведения препарата ($T_{1/2}$) называют время, необходимое для снижения любой заданной концентрации в крови (или в другой биологической жидкости) до $1/2$ исходного значения, т. е. время, необходимое для выведения $1/2$ количества препарата, содержащегося в биологической жидкости. $T_{1/2}$ рассчитывают по формуле:

$$T_{1/2} = 0,693/Kd,$$

где Kd — константа диссоциации, равная углу наклона терминальной части кривой зависимости «натуральный логарифм линейной сывороточной концентрации — время». $T_{1/2}$ зависит как от клиренса (Cl), так и от объема распределения препарата.

Более важная формула для вычисления $T_{1/2}$, которая учитывает эти зависимости, такова:

$$T_{1/2} = (0,693) (V_d)/Cl.$$

Таким образом, изменение $T_{1/2}$ не отражает обязательного изменения клиренса препарата. Примером зависимости $T_{1/2}$ и V_d может служить влияние экстракорпоральной мембранной оксигенации на распределение препарата. Для большинства препаратов экстракорпоральная мембранная оксигенация вызывает увеличение показателя V_d , а не изменение клиренса. Тем не менее, несмотря на столь важное различие, для выбора интервала между приемом препарата чаще всего используют $T_{1/2}$, в первую очередь из-за простоты его определения в клинике или у постели больного. $T_{1/2}$ может также быть использован для оценки времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (при этом важно учитывать, что количество введенного препарата (доза) должно быть эквивалентно количеству, которое было выведено из организма). По прошествии 3 периодов полувыведения удается достичь 87,5% равновесной концентрации препарата, после 4 периодов — 93,8%, после 5 периодов — 100%. В сочетании со стратегией целевой концентрации препарата $T_{1/2}$ часто используют для выбора интервала между дозами.

Клиренс (Cl) — это параметр фармакокинетики, который определяет тот теоретический объем, из которого удаляется препарат за единицу времени. Клиренс препарата отражает количество препарата, выведенного из организма за единицу вре-

мени, тогда как почечный клиренс — количество препарата, выведенного почками. Общий клиренс представляет собой сумму всех его механизмов для заданного препарата (клиренс почками, печенью и легкими). Общий клиренс рассчитывают по следующей формуле:

$$Cl = (0,693) (V_d) / T_{1/2}$$

Предпочтительный математический метод коррекции дозы по биодоступности — отношение дозы препарата к показателю «площадь под кривой концентрация—время» (Доза/AUC).

Знание клиренса препарата имеет важнейшее значение для оценки необходимости его повторного назначения, а также для выбора кратности введения препарата с целью поддержания заданной сывороточной концентрации. Клиренс — самый важный фармакокинетический параметр для оценки равновесной концентрации препарата в заданной дозе. Изменение функции органа, отвечающего за выведение препарата из организма, приводит к соответствующему изменению клиренса. На клиренс влияют также состояние кровотока и функциональная способность органов, вовлеченных в процесс выведения лекарственного средства из организма.

Индивидуальный подбор дозы. Клинический ответ на среднюю или обычную рекомендованную дозу может варьировать у различных пациентов в широких пределах, даже при условии одинаковой массы их тела, площади его поверхности и возраста (стадии развития тех или других органов). Этот феномен объясняется индивидуальными различиями фармакокинетики и фармакодинамики препарата, а также отдельных биологических переменных, включая генетические различия метаболизма препаратов или рецепторов, а также сопутствующих патофизиологических процессов. Индивидуальная изменчивость эффективности и токсичности препаратов часто обуславливает необходимость подбора схемы лечения, особенно при назначении препаратов с низким терапевтическим индексом. В некоторых случаях дозу подбирают на основании немедленного клинического ответа, который подвергается простой оценке. В других случаях подбор дозы основан как на анализе клинического ответа, так и оценке сывороточной или плазменной концентрации препарата. Такой подход к лечению часто называют тактикой *целевой концентрации препарата*, когда фармакологическое или токсич-

ческое действие напрямую связано с конкретным диапазоном сывороточной концентрации. Важно понять, что терапевтический диапазон для конкретного препарата представляет собой континуум концентраций, в рамках которого у все большего процента пациентов будет клинический или токсический эффект лечения (кривые фармакодинамики). Каждый врач при назначении препарата в низких или высоких дозах терапевтического диапазона, а особенно в случае превышения рекомендованного диапазона, должен тщательно оценить риск и пользу от лечения. Применение на практике тактики целевой концентрации препарата требует пристального внимания к фармакологическому действию и физиологическому ответу на лечение.

Имеющиеся в литературе сведения о терапевтическом диапазоне для различных препаратов обычно основаны на данных исследований с ограниченным числом пациентов (преимущественно, взрослых) и представляют собой лишь среднее значение, поэтому только 49% популяции пациентов попадают в диапазон 2 SD от указанного среднего значения. Таким образом, контроль сывороточной концентрации препарата представляет собой лишь ориентировочный критерий для подбора дозы. Сывороточную концентрацию следует интерпретировать индивидуально для каждого пациента. К примеру, у одного больного получен полный клинический ответ при достижении сывороточной концентрации X нижнего терапевтического диапазона, а другой пациент с тем же заболеванием сходной степени тяжести для аналогичного ответа может нуждаться в концентрации лекарственного средства, которая превышает или не достигает терапевтического диапазона. Степень превышения терапевтического диапазона сывороточной концентрации препарата ограничивает токсичность. Таким образом, оптимальный метод выбора дозы препарата основан лишь на клиническом ответе. Эффективность препарата также оценивают по клиническому ответу.

Для оценки адекватности назначенного лечения можно сравнить динамику сывороточной концентрации с полученными ранее значениями или данными литературы. Гораздо чаще определение концентрации препарата в биологической жидкости помогает обеспечить оптимальное лечение пациента и снизить риск токсичности. Наконец, определение концентрации препарата позволяет выявить возможное взаимодействие лекарствен-

ных препаратов или влияние болезни на распределение препарата.

Описанный выше контроль не следует проводить в отношении всех препаратов. К примеру, назначение лекарственных средств с четко установленным и легко определяемым фармакодинамическим эффектом (диурез при назначении диуретиков, снижение АД при назначении гипотензивных препаратов) не требует планового контроля концентрации в биологических жидкостях. Контроль концентрации препарата имеет клиническое значение лишь в том случае, если этот препарат имеет четко установленную взаимосвязь между концентрацией и клиническим ответом или токсичностью. На эту зависимость могут оказывать влияние возраст пациента и тяжесть заболевания. К сожалению, четкую зависимость между сывороточной концентрацией препарата и эффектом удалось получить лишь для ограниченного количества лекарственных средств; в большинстве же случаев существуют лишь рекомендованный терапевтический диапазон.

В процессе контроля лечения на основании сывороточной концентрации препарата следует учитывать ряд переменных. При определении концентрации препарата в крови важно помнить, что для получения сравнимых результатов необходимо брать кровь через постоянные промежутки времени после приема лекарственного средства. Это обеспечивает правильную интерпретацию концентрации препарата и его эффектов, позволяя избежать серьезных ошибок. Максимальная концентрация препарата в крови обычно отражает этот показатель после распределения. Таким образом, от момента приема препарата до рекомендованного времени забора крови для оценки максимальной сывороточной концентрации проходит некоторый промежуток времени. Кроме того, большинство лабораторных методов измеряет общую концентрацию препарата в биологической жидкости, которая состоит из концентрации свободного и связанного с белками препарата. Такой подход предполагает наличие постоянного соотношения между свободным и связанным препаратом при различных концентрациях, хотя это не всегда так, поэтому необходима экстраполяция полученных результатов. Например, клинически значимое несоответствие было отмечено между концентрацией свободного и связанного с белками фенитоина у пациентов с тяжелой травмой или тяжелым поражением по-

чек. В связи с этим многие лаборатории начали выдавать заключение о свободной и общей концентрации препарата (иногда подобное уточнение делают по специальному запросу врача). И все же в повседневной клинической практике описанное выше несоответствие редко играет серьезную роль; исключения составляют те препараты, которые в обычных условиях связываются с белками более чем на 90%.

Хронофармакология изучает влияние биологических ритмов на распределение препарата и ответ на лечение. Этот феномен влияет на фармакокинетику и фармакодинамику многих лекарственных средств. Важно помнить о данном аспекте при выборе времени назначения препарата и забора крови.

Дополнительные характеристики

Путь введения препарата. Бытует мнение, что внутривенное введение препарата — самое быстрое и полное. Но это не всегда так. Продолжительность внутривенного введения общей дозы препарата зависит от ряда факторов, включая скорость введения препарата, размер мертвого пространства системы для инфузии, а также общий объем раствора, в котором растворяют препарат. Поскольку большинство систем для внутривенного введения растворов предназначено для взрослых пациентов, они имеют довольно большой объем/длину. Это способствует формированию значительного мертвого пространства, а следовательно, и замедлению скорости инфузии небольшого объема раствора новорожденному или ребенку. Каждая система, предназначенная для внутривенного введения у детей, имеет ряд ограничений, которые затрудняют лекарственную терапию и требуют внимания врача.

Для решения проблем внутривенного введения препаратов детям младшего возраста следует учитывать стандартизацию и документальное подтверждение общего времени введения препарата; документальное подтверждение объема и состава раствора, используемого для промывания системы; стандартизацию отдельных методик введения (длительность, объем инфузии) для препаратов с узким терапевтическим диапазоном; стандартизацию объемов разведения и инфузии для многократно назначаемых препаратов; отказ от присоединения системы с препаратом к заглушке центрального катетера, через который одновременно идут дру-

гие растворы с другой скоростью введения; предпочтительное использование катетеров большого диаметра; установку раствора на определенной высоте с возможностью применения регуляторов скорости инфузии, зависящих от силы тяжести; использование трубок малого объема; при выборе места введения препарата отдавать предпочтение дистальному расположению катетеру.

Лекарственные взаимодействия. Когда одному пациенту назначают два препарата и более, их фармакокинетические и фармакодинамические параметры могут подвергаться взаимным изменениям. Лекарственные средства могут взаимодействовать с помощью различных механизмов — фармакологических, фармакодинамических, фармакокинетических и смешанных. Подобное взаимодействие может приводить к непредвиденному клиническому или токсическому эффекту. Лекарственное взаимодействие включает также инактивацию препаратов при их физическом смешении в шприце или системе перед введением.

Фармакокинетическое взаимодействие может развиваться в том случае, если характеристики метаболизма одного препарата (всасывание, распределение, экскреция или их комбинация) влияют на таковые другого. Подобный тип взаимодействия может затрагивать один или несколько аспектов фармакокинетического профиля препарата. Один препарат может снижать скорость, но не объем всасывания другого либо вытеснять его из связи с белками плазмы, одновременно снижая скорость выведения. Основанное на метаболизме взаимодействие возможно в том случае, если два препарата конкурируют за одни и те же метаболические пути (см. табл. 143.2).

Фармакодинамическое взаимодействие наблюдается в случае конкуренции препаратов за один и тот же рецептор или физиологическую систему, что нарушает ответ пациента на терапию. Существование доказанного клинически значимого лекарственного взаимодействия и растущее число фармакологических средств обуславливают необходимость критической оценки лекарственного взаимодействия у любого пациента, который получает два препарата и более.

Содержание препаратов в грудном молоке. Почти все препараты, которые принимает кормящая мать, секретируются в молоко и могут попасть в организм ребенка грудного возраста. В целом прием лекарственных препаратов матерью во время

кормления следует свести к минимуму; известен ряд препаратов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на организм ребенка, находящегося на естественном вскармливании. Очевидно, что иногда невозможно или нежелательно отменить кормящей женщине те лекарственные препараты, в которых она нуждается. Вопрос относительно количества потребляемого ребенком препарата или о возможном влиянии его на детский организм решается химическим исследованием грудного молока матери. Кроме того, следует проконсультироваться с клиническим фармакологом/фармакологической службой и получить конкретную современную информацию о выделении препарата с грудным молоком и о количестве лекарственного средства, которое поступит в организм ребенка.

Назначение препаратов. Выполнение назначений врача зависит от вкуса, запаха, консистенции препарата, частоты приема и стоимости лекарственного средства. Назначение непатентованного препарата позволяет иногда снизить стоимость лечения, но предварительно врач должен убедиться, что такой препарат не уступает по биодоступности, биологической эффективности и приемлемости для пациента патентованному средству. К сожалению, подробные данные по биоэквивалентности для всех препаратов отсутствуют, поэтому при возникновении сомнений лечащий врач должен проконсультироваться с фармакологом.

В рецепте врач указывает такое количество препарата, которое слегка превышает необходимую курсовую дозу, на случай, если какая-либо доза окажется утерянной или просыпанной. Родителей просят не хранить дома оставшиеся препараты после завершения курса лечения, что позволяет избежать случайного отравления ребенка и неадекватного самолечения в последующем. В инструкции на рецепте следует указать кратность приема препарата в сутки, а также общую продолжительность (число дней) лечения. В инструкции по применению препарата следует указать количество его повторного отпуска либо уточнить, что повторный отпуск не разрешается.

Соблюдение предписанного режима лечения. О факторах, которые определяют степень соблюдения пациентом назначенного лечения, известно немного — лишь то, что многие пациенты не принимают препарат постоянно или по той схеме, которая указана лечащим врачом. Кроме того,

многие люди используют народные средства или лекарственные препараты по своему усмотрению. Выполнение программы лечения, назначенного ребенку, зависит в первую очередь от родителей. Его можно добиться, если подробно объяснить родителям природу заболевания ребенка, механизм действия назначенного препарата и важность тщательного выполнения рекомендаций. Если рекомендации написаны понятно, разборчивым почерком, а схема лечения не влияет на повседневную деятельность (в частности, не нарушает ночного сна родителей), то соблюдение такой схемы повышается. Взаимодействие лечащего врача и фармацевта, который выдает лекарственные средства, позволяет выявить случаи несоблюдения лечения и провести дополнительную образовательную работу с родителями.

Литература

- Avent M. L., Ransom J. L., Kumar N et al.* Intravenous drug delivery in the newborn: Vigilance in approach and application. *J Neonatol* 1994; 1: 9.
- Berlin C. M. Jr.* Advances in pediatric pharmacology and toxicology. *Adv Pediatr* 2001; 48: 439-64.
- Choonara I., Gill A., Nunn A.* Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 407-10.
- Gal P., Reed M.* Therapeutic drug monitoring in the newborn. In: *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. / R. A. Pollin, W. W. Fow (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1997.

- Gilman J. T., Gal P.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates: A quiet frontier. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 1-9.
- Kearns G. L., Reed M. D.* Clinical pharmacokinetics in infants and children: A reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (Suppl. 1): 29-67.
- Leeder J. S.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 765-81.
- Reed M. D.* Optimal sampling theory: An overview of its application to pharmacokinetic studies in infants and children. *Pediatrics* 1999; 104: 627-32.
- Tange S. M., Grey V. L., Senecal P. E.* Therapeutic drug monitoring in pediatrics: A need for improvement. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 200-14.
- TenEick A. P., Nakamura H., Reed M. D.* Drug-drug interactions in pediatric psychopharmacology. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1233-64.
- Wilson J. T., Kearns G. L., Murphy D. et al.* Paediatric labelling requirements: Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 308-25.

Глава 144

Лекарственные препараты

Питер Гал (*Peter Gal*), Майкл Д. Рид (*Michael D. Reed*)

См. табл. 144.1-144.7.

Препараты общего применения

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Д-ксилоза Xylo-pfan. Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Препарат применяется для диагностики заболеваний или повреждений кишечника (механизм не изучен). <i>Дети:</i> 500 мг/кг в виде 5–10% раствора; максимальная доза — 25 г. <i>Взрослые:</i> 5–25 г в виде 10% раствора запивают 200–400 мл воды	<i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе, вздутие живота. <i>Контроль:</i> концентрация Д-ксилозы в крови и моче
Абциксимаб ReoPro. Раствор для в/в введения, 2 мг/мл во флаконах по 5 мл	Ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством блокирования гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. Используется в комбинации с иммуноглобулином для в/в введения и аспирином для ускорения регрессии аневризм коронарных артерий при болезни Кавасаки. У взрослых используется для профилактики агрегации тромбоцитов при различных острых коронарных синдромах и процедурах. <i>Дети и взрослые:</i> нагрузочная доза — 0,25 мг/кг, затем инфузия в дозе 0,125 мкг/кг/мин в течение 12 ч	<i>Побочные эффекты:</i> кровотечение
Аденозин Антиаритмическое средство, другие препараты. Adepocard. Раствор для инъекций без консервантов: 3 мг/мл (2 мл)	Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (замедляет проведение через АВ-узел). <i>Новорожденные и дети:</i> 0,05 мг/кг в/в болюсно, затем дозы для болюсного введения повышают на 0,05 мг/кг каждые 2 мин до момента клинического ответа или достижения максимальной дозы, равной 0,25 мг/кг или 12 мг чистого вещества. <i>Взрослые:</i> 6 мг в/в болюсно. при отсутствии ответа через 2 мин — 12 мг болюсно. При необходимости болюсное введение 12 мг повторяют	<i>Предостережение:</i> препарат вводят только в периферические вены. При астме может вызвать бронхоспазм. Препараты из группы метилксантинов (например, теofilлин или кофеин) обладают антагонизмом к аденозину, что требует назначения более высоких доз аденозина. Противопоказания — АВ-блокада II и III степени или синдром слабости синусового узла. <i>Побочные эффекты:</i> АВ-блокада, приливы, сердцебиение, брадикардия, гипотензия, одышка, головная боль, головокружение, тошнота
Адреналин Раствор для инъекций: 0,01; 0,1; 1 мг/мл. Суспензия: 5 мг/мл. Дозированный аэрозоль, раствор для ингаляционного введения, глазные капли, раствор для местного применения	Остановка сердечной деятельности, бронхоспазм, анафилактическая реакция, открытоугольная глаукома (стимулирует α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы). <i>Новорожденные:</i> в/в, интратрахеально по 0,1–0,3 мл/кг раствора (в разведении 1:10 000) каждые 3–5 мин. <i>Младенцы и дети:</i> П/к: 0,01 мг/кг (0,01 мл/кг раствора в разведении 1:1000 или 0,005 мл/кг суспензии). В/в: 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг раствора в разведении 1:10 000) (макс. — 1 мг). Интратрахеально: 0,1 мг/кг (0,1 мл/кг раствора в разведении 1:1000) (макс. — 0,2 мл/кг). В виде непрерывной инфузии: 0,1–1 мкг/кг/мин до достижения эффекта. Ингаляционно: 0,25–0,5 мл 2,25% адреналина, разведенного в 3 мл физиологического раствора. Глазные капли: закапывать по 1–2 капли в каждый глаз 1–2 раза в день. <i>Взрослые:</i> В/в: по 1–5 мг каждые 3–5 мин. Интратрахеально: сначала 1 мг, максимально 12,5 мг/прием. В/м, п/к: по 0,1–0,5 мг каждые 10–15 мин. В виде непрерывной инфузии: 1–10 мкг/мин. Глазные капли: закапывать по 1–2 капли в каждый глаз 1–2 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, гипертензия, нервозность, беспокойство, раздражительность, головная боль, тремор, мышечная слабость, тошнота, рвота, острая задержка мочи
Азатадина малеат Антигистаминное средство. Optimine. Таблетки: 1 мг	Аллергия, аллергический ринит и крапивница (антигистаминное, холинолитическое действие). <i>Дети до 12 лет:</i> не рекомендовано. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> 1–2 мг 2 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, сухость во рту, повышение вязкости секрета бронхов
Азатиоприн Иммунодепрессант. Imuran. Раствор для инъекций, в виде натриевой соли: 100 мг (10 мл). Таблетки: 50 мг	Профилактика реакции отторжения трансплантата. <i>Дети и взрослые:</i> начальная доза составляет 2–5 мг/кг/сут в/в или внутрь, поддерживающая доза — 1–3 мг/кг/сут. Лечение аутоиммунных заболеваний, например СКВ, артрита, нефротического синдрома (ингибирует синтез ДНК, РНК, белков, а также пуриновый обмен). <i>Взрослые:</i> 1 мг/кг/сут в течение 6–8 нед.	<i>Предостережение:</i> длительное применение повышает риск лимфомы и рака кожи. Может вызвать необратимое угнетение костного мозга. При одновременном назначении аллопуринола дозу азатиоприна снижают на 25%. <i>Побочные эффекты:</i> лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея, тромбоцитопения, лейкопения, гепатотоксичность, сыпь

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Акарбоза Precosa. Таблетки: 25, 50 и 100 мг	Сахарный диабет типа 2, реактивная гипогликемия (после еды) у детей после операции фундопликации Ниссена. <i>Дети:</i> 12,5–50 мг с каждым приемом пищи. <i>Взрослые:</i> сначала по 25 мг 3 раза в день перед едой, при отсутствии эффекта — увеличенные дозы (до 100 мг 3 раза в день)	<i>Побочные эффекты:</i> метеоризм, боль в животе, диарея
Активированный уголь Сорбент, антидот. Actidose-Aqua, Actodose с сорбитолом, Charcoscaps	Неотложное лечение отравления определенными лекарственными препаратами и химическими средствами; желудочно-кишечный диализ для стимуляции выведения определенных лекарственных препаратов и токсинов; лечение диареи (сорбирует токсические вещества, нарушает кишечно-печеночный кругооборот определенных препаратов). <i>Дети и взрослые:</i> 1–2 г/кг или 5–10-кратная масса принятого внутрь токсического вещества (прием сорбитола ограничивают до 1–2 раз в день); прием можно повторять каждые 2–6 ч	<i>Побочные эффекты:</i> запор, черный стул
Аллопуринол Средство для лечения подагры, снижения уровня мочевой кислоты. Loripurin, Zylorprim. Таблетки: по 100, 300 мг	Профилактика приступов артрита и нефропатии при подагре. Профилактика гиперурикемии на фоне химиотерапии рака (ингибирует ксантиноксидазу, предотвращая тем самым превращение гипоксантина в мочевую кислоту). <i>Дети до 10 лет:</i> 10 мг/кг/сут в 2–3 приема. Дети старше 10 лет и взрослые: 200–600 мг/сут в 2–3 приема. Подагра, гиперурикемия на фоне химиотерапии рака. 600–800 мг/сут в 2–3 приема; начало лечения — за 1–2 дня до химиотерапии, продолжение — в течение 3 дней. Поражение почек: при КК 10–50 мл/мин снизить дозу на 50 %, при КК < 10 мл/мин — до 30 % предложенной дозы	<i>Предостережение:</i> при первых признаках сыпи лечение прекращают. <i>Побочные эффекты:</i> сыпь, включая полиморфную эритему, нарушение функции почек, гепатит, периферическая невропатия, васкулит. <i>Контроль:</i> уровень мочевой кислоты снижается в течение 1–2 дней, максимальный эффект — через 1–3 нед.
Алпрозолам Анксиолитик. Бензодиазепин. Халапах. Таблетки: по 0,25, 0,5, 1, 2 мг	Тревога и панические атаки (механизм действия не установлен, но может быть опосредован через ГАМК). <i>Дети:</i> 0,005–0,02 мг/кг/дозу 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> 0,25–0,5 мг 2–3 раза в день, максимально — 4 мг/сут (при тревоге) и 10 мг/сут (при панических атаках)	<i>Предостережение:</i> резкое прекращение лечения приводит к синдрому отмены, который может проявляться судорогами. У детей до 18 лет безопасность препарата не установлена. При беременности — фактор риска D. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, спутанность сознания и седативный эффект
Алпростадил Простагландин. Prostin VR для инъекций у детей. Раствор для инъекций: 500 мкг/мл (1 мл).	Поддерживает проходимость артериального протока при цианотических пороках сердца. Механизм действия — прямое сосудорасширяющее действие на гладкую мускулатуру артериального протока. <i>Новорожденные и младенцы:</i> 0,05–0,1 мкг/мл/мин в виде непрерывной в/в инфузии; возможно постепенное увеличение скорости введения до 0,4 мкг/кг/мин или снижение скорости до 0,005 мкг/кг/мин в зависимости от ответа	<i>Побочные эффекты:</i> апноэ, брадикардия, гипотензия, тахикардия, приливы (покраснение лица), судорожная активность, кортикальный гиперостоз (при применении более 6 мес.), диарея, стеноз привратника (длительность введения — 5 дней и более). <i>Контроль:</i> терапевтический эффект включает повышение системного АД, повышение P_{O_2} в крови и снижение ацидоза по данным исследования рН крови. При развитии тяжелого апноэ или брадикардии лечение немедленно прекращают
Алфентанила гидрохлорид Анальгетик из группы наркотических средств; общий анестетик. Alfenta для инъекций. Раствор для инъекций без консервантов: 500 мкг/мл (2, 5, 10, 20 мл)	Аналгезия, анестезия (наркотический анальгетик). <i>Новорожденные, младенцы, дети до 12 лет:</i> 5–15 мкг/кг в/в в течение 3–5 мин или 0,5–3 мкг/кг/мин в виде непрерывной инфузии (опыт такого применения ограничен, а дозы четко не установлены). <i>Взрослые:</i> непрерывная в/в инфузия в дозе 0,5–1,5 мкг/кг/мин	<i>Предостережение:</i> болюсное введение в дозе 9–15 мкг/кг вызывает ригидность грудной клетки у 9 из 20 новорожденных и угнетает дыхание у 4 пациентов. Необходимо одновременное назначение миорелаксантов. Препарат не применяют у пациентов с повышенным ВЧД и тяжелым угнетением дыхания. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, гипотензия, повышение ВЧД, высвобождение АДГ. <i>Комментарий:</i> при расчете дозы у тучных пациентов следует использовать сухой вес

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Альбумин человеческий Препарат крови, кровезаменитель. Albuminar, Albumisol, Albutein, Vuminate, Plasbumin. Раствор для инъекций: 5% (50 мг/мл) (50, 250, 500, 1000 мл), 25% (250 мг/мл) (10, 20, 50, 100 мл)</p>	<p>Увеличение объема плазмы и гиповолемия (повышение внутрисосудистого онкотического давления и мобилизация жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое русло). <i>Новорожденные:</i> 0,5–1 г/кг/дозу (максимально — 1 г/кг/сут). <i>Младенцы и дети:</i> 0,5–1 г/кг/дозу (максимально — 6 г/кг/сут). <i>Взрослые:</i> 25 г/кг/дозу (максимально — 250 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> 25% альбумин может повышать риск кровоизлияния в желудочки мозга у недоношенных новорожденных, поэтому в таких случаях предпочтительно использовать 5% раствор. Продолжительность введения препарата у новорожденных должна составлять по меньшей мере 2 ч. При гиповолемии — 30–60 мин. <i>Побочные эффекты:</i> сердечная недостаточность, отек легких, гипертензия, тахикардия при гиповолемии, аллергические реакции (лихорадка, озноб, сыпь). У больных в критическом состоянии повышает смертность. <i>Контроль показателей жизненно важных функций</i></p>
<p>Альбутерол Адреномиметик, агонист β_2-адренорецепторов, бронходилататор, симптоматическое средство. Proventil, Ventolin, Volmax. Аэрозоль, для приема внутрь: 90 мкг на впрыск (200 впрысков) (17 г). Капсулы с мелкодисперсным содержанием для ингаляций в виде сульфата (ротакэпс): 200 мкг. Раствор для ингаляций в виде сульфата: 0,083% (0,83 мг/мл) (3 мл); 0,5% (5 мг/мл) (20 мл). Сироп, в виде сульфата (со вкусом клубники): 2 мг/5 мл (480 мл). Таблетки, в виде сульфата: 2, 4 мг. Таблетки длительного действия: 4 мг</p>	<p>Бронходилататор (агонист β_2-адренорецепторов). Дозы для ингаляций: <i>Новорожденные, младенцы, дети, взрослые:</i> Дозированные аэрозоли: 1–2 впрыска по требованию, либо за 5 мин до физической нагрузки, либо 3–4 раза в день. Ротакэйлер: 1–2 капс. по требованию, либо каждые 4–6 ч, либо до физической нагрузки. Раствор для ингаляций (небулайзер): <i>Новорожденные:</i> 0,1–0,5 мг/кг/дозу по требованию или каждые 2–6 ч. <i>Дети:</i> 1,25–2,5 мг по требованию или каждые 4–6 ч. <i>Взрослые:</i> 1,25–5 мг по требованию или каждые 4–6 ч. Внутрь: <i>Новорожденные:</i> 0,1–0,3 мг/кг/дозу каждые 6–8 ч. <i>Дети:</i> До 6 лет: 0,1–0,2 мг/кг/дозу 3 раза в день. 6–12 лет: 2 мг/дозу 3–4 раза в день. Старше 12 лет: 2–4 мг 3–4 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> учащение использования или отсутствие эффекта может свидетельствовать о прогрессировании бронхальной астмы, что требует внимания специалиста. Лучше использовать по требованию или перед физической нагрузкой. <i>Побочные эффекты:</i> гипергликемия, гипокалиемия, тахикардия, сердцебиение, нервозность, стимуляция ЦНС, бессонница, тремор. <i>Контроль:</i> необходимо оценивать клинический ответ и функцию внешнего дыхания с помощью пикфлоуметрии (после использования препарата пиковая скорость должна составлять более 80 % от личного наилучшего значения). <i>Комментарий:</i> раствор для ингаляций альбутерола можно смешивать с кромолином или ипратропиума бромидом. Дозы назначают по требованию</p>
<p>Альглопераза Фермент, глюкоцереброзидаза. Ceredase для инъекций. Раствор для инъекции № 10 ЕД/мл (5 мл), 80 ЕД/мл (5 мл)</p>	<p>Заместительная ферментная терапия при болезни Гоше I типа (замещение отсутствующего фермента β-глюкозидазы, который необходим для распада глюкозилцерамида и профилактики накопления макрофагов, заполненных этим веществом, в костях, печени и селезенке). В/в 20–60 ЕД/кг в течение 1–2 ч. Обычно повторяют каждые 2 ч, но в зависимости от ответа можно повторять каждые 2 сут и даже каждые 4 нед.</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> Лихорадка, озноб, неприятные ощущения в животе, тошнота, рвота, болезненность в месте введения. <i>Контроль:</i> разрешение анемии, тромбоцитопении, тенденции к кровоточивости и гепатоспленомегалии (в течение 6 мес.). Улучшение минерализации костей (обычно отмечают через 80–104 нед. терапии)</p>
<p>Аминокапроновая кислота Гемостатическое средство. Amicar. Раствор для инъекций: 250 мг/мл (20, 96, 100 мл). Сироп (со вкусом клубники): 250 мг/мл (480 мл). Таблетки: 500 мг</p>	<p>Кровоточивость вследствие системной активации фибринолитической системы (ингибирует активацию плазминогена). <i>Дети:</i> внутрь, в/в — нагрузочная доза 100–200 мг/кг, поддерживающая доза — 100 мг/кг каждые 4 ч (максимально — 30 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать назначения при ДВС-синдроме и гематурии из верхних отделов мочевых путей. Содержит бензиловый спирт, поэтому противопоказан новорожденным массой до 1500 г. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, аритмии, головокружение, головная боль, заложенность носа. <i>Контроль:</i> D-димер или продукты деградации фибрина, активированное время свертывания (целевое значение — 180–200 с), уровень калия (особенно при угнетении функции почек)</p>
<p>Аминофиллин (эквивалентная доза теофиллина указана в квадратных скобках). Бронходилататор, дыхательный аналептик, производное теофиллина.</p>	<p>Апноэ у недоношенных новорожденных, переход с ИВЛ на самостоятельное дыхание у новорожденных, бронходилататор, слабый противовоспалительный эффект в легких. Повышает сократимость и снижает утомляемость диафрагмы и другой дыхательной мускулатуры, слабое бронхорасширяющее действие, стимуляция ЦНС, снижение реактивности дыхательных путей на стимулы. Точный механизм этих эффектов окончательно не установлен.</p>	<p><i>Предостережение:</i> может спровоцировать или ухудшить аритмию, судороги или гастроэзофагеальный рефлюкс. Клиренс теофиллина изменяется при ряде патологических состояний и приеме некоторых лекарственных средств, что требует подбора дозы в соответствии с сыровоточной концентрацией теофиллина. Клиренс снижается при вирусных</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (пре-достережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Aminophyllin, Phyllocontin, Somophyllin, Truphylline.</p> <p>Раствор для в/в инъекций (аминофиллин): 25 мг/мл [19,7 мг/мл] (10, 20 мл).</p> <p>Раствор для приема внутрь: 105 мг/5 мл [90 мг/5 мл] (240 мл).</p> <p>Суппозитории ректальные (труфиллин): 250 мг [197,5 мг], 500 мг [395 мг].</p> <p>Таблетки (аминофиллин): 100 мг [79 мг], 200 мг [158 мг]</p> <p>Таблетки с длительным высвобождением (12 ч) (филлококтин): 225 мг [178 мг].</p> <p>Таблетки в кислотоустойчивой оболочке: 100 мг [79 мг], 200 мг [158 мг].</p> <p>См. <i>Теофиллин</i> для приема внутрь</p>	<p>Новорожденные (при апноэ недоношенных новорожденных, переводе на самостоятельное дыхание либо в случае бронхоспазма): нагрузочная доза — 6 мг/кг в/в или внутрь. Поддерживающая доза — по 2,5–3 мг/кг каждые 12 ч в/в или внутрь.</p> <p>Постоянная терапия бронхиальной астмы (см. <i>Теофиллин</i>).</p> <p>Использование в острых случаях сомнительно. При непрерывной в/в инфузии рекомендуют следующие дозы:</p> <p><i>Дети:</i></p> <p>6 нед. — 6 мес.: 0,5 мг/кг/ч. 6 мес. — 1 год: 0,7 мг/кг/ч. 1–9 лет: 1 мг/кг/ч. 9–12 лет: 0,9 мг/кг/ч. 12 лет — взрослые: 0,7 мг/кг/ч</p>	<p>инфекциях, лихорадке выше 39 °С в течение более 24 ч, при легочном сердце. При назначении препаратов, которые ингибируют ферменты цитохрома P450 (диметидин, верапамил, макролиды, фторхинолоны), необходимо снизить дозу на 50%.</p> <p>Побочные эффекты: нарушение пищеварения у новорожденных или неприятные ощущения в животе у детей и взрослых, тошнота, рвота, раздражительность, возбуждение, тахикардия, тахикартимии.</p> <p>Контроль: уровень теофиллина в сыворотке крови коррелирует с клиническим эффектом и токсичностью. Целевые значения противоречивы. Новорожденные: 6–15 мг/л (у 65% новорожденных апноэ не разрешается до тех пор, пока концентрация не превысит 10 мг/л (при непрерывном электронном мониторинге концентрации препарата в крови. Концентрация более 10 мг/л необходима для перевода на самостоятельное дыхание. При бронхоспазме диапазон целевых концентраций колеблется в пределах 5–15 мг/л).</p> <p>Дети: изолированное назначение теофиллина при острой бронхиальной астме неэффективно. При хронической бронхиальной астме необходимо поддерживать концентрацию препарата в диапазоне 5–15 мг/л, а для профилактики бронхоспазма на фоне физической нагрузки — более 10 мг/л</p>
<p>Амиодарона гидрохлорид Антиаритмический препарат III класса. Cordarone.</p> <p>Таблетки: 200 мг.</p> <p>Раствор для инъекций: 50 мг/мл (3 мл); кордарон содержит бензиловый спирт и полисорбат (твин) — 80.</p> <p>Раствор для инъекций, не содержащий бензилового спирта и полисорбата: 15 мг/мл (10 мл); Amino-aqueous содержит водный ацетатный буфер; препарат распределяется в благотворительных целях изготовителем Academic Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Стойкие, угрожающие жизни желудочковые аритмии или пароксизмальная наджелудочковая тахикардия при неэффективности менее токсичных препаратов (антиаритмические препараты III класса удлиняют потенциал действия и рефрактерный период в ткани миокарда).</p> <p>Дозы для приема внутрь</p> <p>Новорожденные и дети:</p> <p>< 1 года: 600–800 мг/1,73 м²/сут в два приема. > 1 года: 10–20 мг/кг/сут в два приема в течение 10 дней, затем 5–10 мг/кг/сут.</p> <p>Взрослые: 800 мг/сут в два приема.</p> <p>После 1–4 нед. лечения либо при купировании тахикардии дозу снижают вдвое.</p> <p>Дозы для в/в введения</p> <p>Новорожденные и дети: нагрузочная доза — 5 мг/кг в течение 1 ч, затем непрерывная инфузия со скоростью 5–15 мкг/кг/мин.</p> <p>Взрослые: 150 мг в течение 10 мин, затем 0,5 мг/мин</p>	<p>Предостережение: у новорожденных можно использовать лишь те медикаменты, которые не содержат в составе бензиловый спирт. Для снижения риска пируэтной тахикардии следует контролировать уровень калия и магния сыворотки крови. Препарат ингибирует ферменты цитохрома P450, поэтому многие препараты, назначаемые одновременно, будут иметь более выраженный и продолжительный эффект (к ним относятся теофиллин, фенитоин, варфарин, другие антиаритмические препараты, метотрексат и циклоспорин).</p> <p>Побочные эффекты: проаритмогенный эффект (в виде брадиаритмии, тахикартимии или АВ-блокады); утомляемость, недомогание, кошмары, изменения поведения, гипотиреоз, гиперликемия, повышение уровня триглицеридов, изменение цвета кожных (на синевато-серый), фотосенсибилизация, сыпь, гепатотоксичность (может приводить к смерти либо незначительно повышать активность печеночных ферментов), пульмонотоксичность (может приводить к смерти), включая пневмосклероз, интерстициальный пневмонит, аллергический пневмонит (кашель, лихорадка, одышка), изменения на рентгенограмме грудной клетки), светобоязнь, тромбоцитопения.</p> <p>Контроль: функции внешнего дыхания, печени и щитовидной железы, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, осмотр офтальмолога, контроль клинических проявлений токсичности. Концентрация амиодарона: 2–4 мкмоль/л</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Амитриптилина гидрохлорид Трициклический антидепрессант, противомигренозное средство. Elavil, Emitrip, Ender. Раствор для инъекций: 10 мг/мл (10 мл). Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	Депрессии (повышает концентрацию серотонина и норадреналина в ЦНС, снижая их захват). <i>Дети:</i> 1–1,5 мг/кг/сут в 3 приема в день. <i>Подростки:</i> 30–100 мг на ночь либо в 2 приема (максимальная доза — 200 мг/сут). <i>Взрослые:</i> по 30–100 мг ежедневно (максимальная доза — 300 мг/сут). Обезболивание при нейропатической или хронической боли, а также профилактика мигрени. <i>Дети:</i> 0,1 мг/кг на ночь в течение 2–3 нед. до развития эффекта. Максимальная доза — 2 мг/кг на ночь. <i>Подростки:</i> 25 мг в 2 приема 2 раза в день. Дозу повышают до достижения эффекта либо до максимальной дозы, равной 200 мг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 25 мг на ночь и повышают до достижения эффекта или максимальной дозы, равной 300 мг/сут	<i>Предостережение:</i> возможно нарушение проведения в сердце, необходим контроль ЭКГ. Резкое прекращение приема противопоказано, поскольку возможен синдром отмены. <i>Побочные эффекты:</i> сухость во рту, запор, увеличение массы тела, постуральная гипотензия, сонливость, угнетение сознания, головная боль, зрительные нарушения. <i>Контроль:</i> терапевтическая концентрация амитриптилина — 100–250 нг/мл; терапевтическая концентрация нор-триптилина — 50–150 нг/мл
Аммония хлорид Препарат для лечения метаболического ацидоза, приводящий к закислению мочи. Раствор для инъекций: 26,75% (5 экв/мл) (20 мл). Таблетки: 500 мг; таблетки в кислотоустойчивой оболочке: 500 мг	Закисление крови, мочи (диссоциация препарата на ионы аммония и хлора сопровождается замещением бикарбонат-ионов на ионы хлора). <i>Дети:</i> 75 мг/кг/сут в/в в 4 приема (максимальная суточная доза — 6 г). <i>Дети:</i> по 1,5 г в/в каждые 6 ч	<i>Побочные эффекты:</i> гиперхлоремия, гипераммониемия, гиперкальциемия
Амриона лактат Агонист адренорецепторов. Inosog. Раствор для инъекций: 5 мг/мл (20 мл)	Состояния, сопровождающиеся низким сердечным выбросом (повышает содержание в клетке цАМФ). <i>Новорожденные:</i> 0,75 мг/кг в/в болюсно в течение 2–3 мин, затем непрерывная инфузия со скоростью 3–5 мкг/кг/мин. <i>Младенцы и дети:</i> 0,75 мг/кг в/в болюсно в течение 2–3 мин, затем непрерывная инфузия со скоростью 5–10 мкг/кг/мин. <i>Взрослые:</i> 0,75 мг/кг в/в болюсно в течение 2–3 мин, затем 5–10 мкг/кг/мин	<i>Предостережение:</i> повышение сердечного выброса может привести к избыточному диурезу, если дозы диуретика не скорректированы. При недостаточном эффекте можно назначать повторные болюсные дозы. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, аритмии, тромбоцитопения
Антигемофильный фактор, человеческий Антигемофильное средство, производное компонентов крови. Alphanate, Hemofil M, Humate-P, Koate-HP, Koate-HS, Monoclate-P, Profilate OSD. Раствор для инъекций (примерная активность фактора VIII во флаконе): 200, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 ЕД; точное значение указано на флаконе	Дефицит фактора VIII при гемофилии (восполняет дефицит фактора VIII). <i>Все пациенты:</i> необходимое количество (ЕД) = масса тела (кг) × 0,5 × желаемое количество VIII фактора (% от нормы)	<i>Контроль:</i> уровень антигемофильного фактора в плазме. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, аллергия, заражение вирусными инфекциями, передающимися с кровью
Антидигоксин Антидот дигоксина. Digibind. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 38 мг	Отравление сердечными гликозидами дигоксином или дигитоксином (связывает свободные молекулы дигоксина или дигитоксина и выводится почками). <i>Младенцы, дети и взрослые:</i> дозу определяют на основании принятого количества дигоксина или дигитоксина либо путем оценки общего содержания препарата (ОСП) на основании его сывороточной концентрации после распределения: ОСП дигоксина = концентрация (нг/мл) × 5,6 × масса тела (кг)/1000. ОСП дигоксина = количество принятого препарата внутрь (мг) × 0,8. ОСП дигитоксина = концентрация (нг/мл) × 0,56 × масса тела (кг)/1000. ОСП дигитоксина = количество принятого препарата внутрь (мг). Доза антидигоксина (мг) = ОСП дигоксина × 76. Доза антидигоксина (количество флаконов) = ОСП/0,5	<i>Побочные эффекты:</i> ухудшение течения сердечной недостаточности или фибрилляции предсердий, гипокалиемия, отек лица, покраснение. <i>Контроль:</i> ЭКГ; при назначении антидигоксина сывороточный уровень дигоксина существенно повышается, однако не отражает запасов дигоксина в организме и не соответствует клиническим проявлениям токсичности

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Антипириин и бензокаин Препарат для введения в наружный слуховой проход, анальгетик; способен размягчать ушную серу. Ушные капли Allergan, Aurafair, Auralgan, Aurodex, Auroto, Oto; ушные капли Otocalm: 5,4% антипириин и 1,4% бензокаин (10, 15 мл)	Временное облегчение боли и снижение воспаления (местный анестетик и противовоспалительное средство). <i>Все пациенты:</i> смочить ватный тампон и ввести его в наружный слуховой проход. Можно повторять каждые 1–2 ч до облегчения боли. Продолжительность лечения не более 3 дней	<i>Побочные эффекты:</i> ощущение покалывания, образование метгемоглобина
Антитромбин III Тромбат III	Дефицит антитромбина III при ДВС-синдроме, шоке и осложнениях оперативных вмешательств. Лечение тромбоза при дефиците антитромбина III. <i>Все пациенты:</i> доза (МЕ) = (120 – АТ-III пациента) × массу тела (кг)	<i>Контроль:</i> антитромбин III поддерживать на уровне 80–120 %
Аргинина гидрохлорид Диагностическое средство для оценки функции гормона роста, препарат для лечения метаболического алкалоза. R-Genе. Раствор для инъекций: 10% (0,475 мэкв хлорида/мл) (500 мл)	Оценка функции гипофиза (стимулирует выделение гипофизом гормона роста и пролактина). <i>Дети:</i> 500 мг/кг в течение 30 мин. <i>Взрослые:</i> 300 мл в течение 30 мин	<i>Побочные эффекты:</i> покраснение лица, головная боль, гипергликемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз. <i>Контроль:</i> повышение концентрации в плазме гормона роста
Аскорбиновая кислота Водорастворимый витамин, препарат для закисления мочи. Ascorbicap, C-Crystals, Cecon, Cetane, Cevalin, Ce-Vi-Sol, Dull-C, Flavorcee, Vita-C. Капсулы длительного действия: 500 мг. Кристаллическая форма: 4 г/чайная ложка (1000 г). Раствор для инъекций: 250 мг/мл (2, 30 мл), 500 мг/мл (1, 2, 50 мл). Пастилки: 60 мг. Порошок: 4 г/чайная ложка (1000 г). Раствор для приема внутрь: 35 мг/0,6 мл (50 мл), 100 мг/мл (50 мл). Сироп: 500 мг/5 мл (5, 10, 120, 480 мл). Таблетки: 25, 50, 100, 250, 500, 1000 мг. Жевательные таблетки: 100, 250, 500, 1000 мг. Таблетки длительного действия: 500, 1000, 1500 мг	Цинга. <i>Дети:</i> 100–300 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 100–250 мг 2 раза в день. Закисление мочи. <i>Дети:</i> 500 мг каждые 6 ч. <i>Взрослые:</i> 4–12 г/сут в 3–4 приема	<i>Побочные эффекты:</i> со стороны ЖКТ, мочекаменная болезнь
Аспарагиназа Противоопухолевое средство. Elspar. Раствор для инъекций: 10 000 ЕД на флакон	Химиотерапия рака (ингибирует синтез белка, лишая опухолевые клетки аспарагина). <i>Дети и взрослые:</i> дозы могут варьировать в зависимости от конкретного протокола; 6000 ЕД/м ² в/м 3 раза в неделю в течение 3 нед. в рамках комбинированной терапии. Высокоскозная терапия для в/м введения: 25 000 ЕД/м ² /прием каждую неделю, всего 9 доз. В/в: 1000 ЕД/кг/сут в течение 10 дней или 200 ЕД/кг/сут в течение 28 дней	<i>Предостережение:</i> прекратить введение препарата при первых признаках почечной недостаточности или панкреатита. При назначении любой дозы быть готовым к купированию анафилактической реакции. <i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, встречается редко и выражено незначительно) — через 7 дней, минимальный уровень форменных элементов крови — 14 дней, восстановление — 21 день. Гепатотоксичность, панкреатит, поражение ЖКТ, азотемия, гипергликемия, коагулопатия

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Аспирин Анальгетик, противовоспалительное средство, антиагрегант, жаропонижающее средство, НПВС для приема внутрь; салицилат. Anacin, A.S.A., Ascriptin, Aspergum, Bayer Aspirin, Bufferin, Easprin, Ecotrin, Empirin, Gensan, Halfrin, Measurin, ZORprin. Свечи, ректально: 60, 120, 125, 130, 195, 200, 300, 325, 600, 650, 1200 мг. Таблетки: 325, 500, 650 мг. Таблетки с содержанием буфера: 325 мг с 75 мг гидроксида алюминия и 75 мг гидроксида магния; 325 мг с 150 мг гидроксида алюминия и 150 мг гидроксида магния; 500 мг с 33 мг гидроксида алюминия и 150 мг гидроксида магния. Жевательные таблетки: 75, 81 мг. Жевательная резинка: 227 мг. Препарат длительного действия: 800 мг. Таблетки в кислотоустойчивой оболочке (длительного действия): 80, 165, 325, 500, 650, 975 мг. Таблетки длительного действия: 650 мг. Таблетки с кофеином: 400 мг аспирина и 32 мг кофеина; 500 мг аспирина и 32 мг кофеина</p>	<p>Боль, воспаление, лихорадка (ингибирование синтеза простагландинов). <i>Дети:</i> по 10–15 мг/кг каждые 4–6 ч. <i>Взрослые:</i> по 650–1000 мг каждые 4–6 ч. (максимально — 4 г/сут). Болезнь Kawasaki (острая фаза). <i>Дети:</i> 80–100 мг/кг/сут в 4 приема. Ревматизм. 60–100 мг/кг/сут в 4 приема</p>	<p><i>Предостережение:</i> противопоказан детям до 16 лет с ветряной оспой или гриппоподобными симптомами из-за риска синдрома Рейе. При шуме в ушах или снижении слуха прием препарата прекратить. <i>Побочные эффекты:</i> кровотечение из десен или ЖКТ, язва желудка, бронхоспазм у больных астмой, снижение слуха и шум в ушах. <i>Контроль:</i> проверять сывороточную концентрацию препарата через 2 ч после приема при болезни Kawasaki (целевой уровень — 150–300 мкг/мл) или ревматизме (целевой уровень — 250–400 мкг/мл)</p>
<p>Астемизол Антигистаминный препарат. Hismanal. Таблетки: 10 мг</p>	<p>Аллергия и риниты (конкурентный блокатор H₁-рецепторов). <i>Дети:</i> < 6 лет: 0,2 мг/кг 1 раз в день. 6–12 лет: 5 мг 1 раз в день. > 12 лет и взрослые: 10–30 мг/сут</p>	<p><i>Предостережение:</i> эпизоды обморока могут быть проявлением аритмий, включая увеличение интервала Q–T с риском смертельного исхода. Лечение прекращают, если по данным ЭКГ отмечают увеличение интервала Q–T, наблюдаются эпизоды обморока, либо при сопутствующем назначении препаратов, нарушающих метаболизм астемизола в печени (например, эритромицин, кетоконазол)</p>
<p>Атиенолол Антиангинальное, гипотензивное средство (блокатор β-адренорецепторов) Tenoptin. Раствор для инъекций: 0,5 мг/мл (10 мл). Таблетки: 25, 50, 100 мг</p>	<p>Артериальная гипертензия, аритмии (конкурентный блокатор β₁-адренорецепторов). <i>Дети:</i> 0,8–1,5 мг/кг/сут (максимально — 2 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> 25–200 мг/сут внутрь, 5 мг в/в в течение 5 мин</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать резкой отмены препарата, снижать дозировку в течение 1–2 нед. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, сонливость, головная боль, запор, хрипы, одышка</p>
<p>Аторвастатин кальция Гиполипидемический препарат. Lipitor. Таблетки: 10, 20, 40 мг</p>	<p>Гиперхолестеринемия, включая гомозиготную семейную гиперхолестеринемию (ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу). <i>Дети старше 6 лет:</i> 10–80 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 10–80 мг/сут</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> диспепсия, вздутие живота, панкреатит, гепатит, миалгия, артралгия. <i>Контроль:</i> липидный профиль в плазме крови</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Атракурия бесилат Недеполяризующий миорелаксант; миорелаксант скелетной мускулатуры. Тгастиум. Раствор для инъекций: 10 мг/мл (5, 10 мл)	Миорелаксант, вызывающий паралич мускулатуры (связывается с холинергическими рецепторами и блокирует передачу нервного импульса). <i>Дети:</i> < 2 лет: 0,3–0,4 мг/кг по потребности. > 2 лет и взрослые: 0,4–0,5 мг/кг, а затем 1 мг/кг через 20–45 мин после первого введения для поддержания эффекта. Непрерывное в/в введение: 0,4–0,8 мг/кг/ч	<i>Предостережение:</i> перед началом применения убедитесь в наличии условий для обеспечения проходимости дыхательных путей и ИВЛ. Содержит бензиловый спирт; применение у новорожденных должно быть ограничено. Не оказывает седативное и обезболивающее действие, поэтому дополнительно требуются седативные препараты/анальгетики. <i>Контроль:</i> мышечная дрожь в ответ на стимуляцию периферических нервов
Атропина сульфат Холинолитик; холинолитик, глазная форма; антидот при отравлении фосфорорганическими веществами; спазмолитик ЖКТ; бронходилататор; мидриатик, глазная форма Atropair Ophthalmic, Atropine-Care Ophthalmic, Atropisol Ophthalmic, Isopto Atropine Ophthalmic, I-Tropine Ophthalmic, Ocu-Tropin. Раствор для инъекций в глазное яблоко: 0,05 мг/мл (5 мл); 0,1 мг/мл (5, 10 мл); 0,3 мг/мл (1, 30 мл); 0,4 мг/мл (1, 20, 30 мл); 0,5 мг/мл (1, 5, 30 мл); 0,8 мг/мл (0,5, 1 мл); 1 мг/мл (1, 10 мл). Глазная мазь: 0,5% (3,5 г); 1% (3,5 г). Глазные капли: 0,5% (1,5 мл); 1% (1, 2, 5, 15 мл); 2% (1, 2 мл). Таблетки: 0,4 мг. Таблетки, растворимые: 0,4; 0,6 мг	Премедикация перед оперативным вмешательством для подавления секреции и слюноотделения (блокирует действие ацетилхолина, антагонист гистамина и серотонина). <i>Новорожденные и дети:</i> < 5 кг: 0,2 мг/кг за 30 мин до операции, затем каждые 4–6 ч. > 5 кг: 0,1–0,2 мг/кг/прием (максимально — 0,4 мг/прием). <i>Взрослые:</i> 0,4–0,6 мг в/в или п/к за 30 мин до операции. Лечение синусовой брадикардии. <i>Новорожденные и дети:</i> 0,02 мг/кг (минимальная доза — 0,1 мг); в/в или эндотрахеально (максимально — 0,5 мг); можно однократно повторить через 5 мин. <i>Взрослые:</i> 0,5–1 мг каждые 5 мин (максимальная общая доза — 2 мг). Антидот при отравлении фосфорорганическими соединениями. 0,02–0,05 мг/кг каждые 10–20 мин до легких признаков реатропинизации (тахикардия, мидриаз, лихорадка), затем каждые 1–4 ч в течение по меньшей мере 24 ч	<i>Предостережение:</i> противопоказан при закрытоугольной глаукоме, кишечной непроходимости, тиреотоксикозе и тахикардии. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сердцебиение, атаксия, горячая сухая кожа, тремор, нечеткость зрения
Аттапультит Антидиарейное средство. Детский Kaopectate, Diasorb, Donnagel, Kaopectate обновленная формула, капсулы Kaopectate максимальной силы действия, K-Pec, Parepectolin, Rheaban. Капсулы: 750 мг. Раствор: 600 мг активированного аттапультита/15 мл (180, 240, 360, 480 мл); 750 мг активированного аттапультита/15 мл (120 мл). Суспензия: 600 мг/15 мл. Жевательные таблетки: 300, 600, 750 мг	Неосложненная диарея (механизм действия связан с сорбирующими свойствами препарата). <i>Дети:</i> 3–6 лет: 300–750 мг/прием (максимально — 7 доз). 6–12 лет: 600–1500 мг/прием (максимально — 7 доз). > 12 лет и взрослые: 1200–3000 мг/прием (максимально — 7 доз)	<i>Предостережение:</i> не использовать при диарее у больного с дизентерией, энтероколитом или при заражении токсигенными бактериями
Ауранофин Препарат золота. Ridauga. Капсулы: 3 мг (29% золота)	Активная стадия ревматоидного или псориатического артрита (иммуномодулирующее действие). <i>Дети:</i> начальная доза — 0,1 мг/кг/сут; обычная поддерживающая доза — 0,15 мг/кг/сут в 1–2 приема (максимально — 0,2 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> 6 мг/сут в 1–2 приема (максимально — 9 мг/сут в 1–3 приема)	<i>Побочные эффекты:</i> зуд, кожная сыпь, стоматит, конъюнктивит, протеинурия, алопеция, глоссит, лейкопения, тромбоцитопения, гематурия, анемия, агранулоцитоз, эозинофилия, периферическая невропатия, интерстициальный пневмонит, отек Квинке, гепатотоксичность. <i>Контроль:</i> прекратить прием препарата при снижении уровня лейкоцитов < 4000/мкл, гранулоцитов < 1500/мкл, либо тромбоцитов < 100 000/мкл

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Ауротималат натрия Myochrysin, международное название. Раствор для инъекций: 25 мг/мл	Ревматоидный артрит (механизм неизвестен). <i>Дети:</i> пробная доза — 10 мг в/м; затем по 1 мг/кг в/м еженедельно в течение 20 нед.; затем по 1 мг/кг каждые 2–4 нед. (максимальная доза — 50 мг/прием). <i>Взрослые:</i> пробная доза — 10 мг в/м; затем по 25–50 мг/нед.; далее по 25–50 мг в/м каждые 2–4 нед. до достижения эффекта	<i>Предостережение:</i> после введения пациент должен сидеть или лежать в течение 10 мин; избегать назначения при СКВ или гематологических заболеваниях. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, приливы, судороги, эритродермия, узловатая эритема, крапивница, алопеция, утрата ногтей, стоматит, гингивит, глоссит, конъюнктивит, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, гематурия, протеинурия, нефротический синдром, пневмосклероз и интерстициальный пневмонит, гепатотоксичность, периферическая невропатия. <i>Контроль:</i> концентрация золота в сыворотке крови (терапевтическая — 1–3 мкг/мл)
Ауротиоглюкоза Препарат золота. Solganal. Стерильная суспензия: 50 мг/мл (50 % золота) (10 мл)	Активная стадия ревматоидного или псориатического артрита (иммуномодулятор). <i>Дети:</i> 0,25 мг/кг/прием в 1-ю неделю, затем дозу повышают на 0,25 мг/кг/прием еженедельно до достижения поддерживающей дозы 0,75–1,0 мг/кг/прием еженедельно (максимально — 25 мг/прием, всего 20 доз). <i>Взрослые:</i> 10 мг в 1-ю неделю, затем по 25 мг во 2-ю и 3-ю неделю, затем по 50 мг/нед. до достижения общей дозы 1 г	<i>Предостережение:</i> вводить глубоко внутримышечно. <i>Побочные эффекты:</i> аналогичны ауранофину
Ацетазоламид Диуретик, ингибитор карбоангидразы. Dazamide, Diamox. Капсулы длительного действия: 500 мг. Раствор для инъекций: 500 мг/5 мл. Таблетки: 125, 250 мг	Гидроцефалия после перенесенного внутрижелудочкового кровоизлияния (ингибирование карбоангидразы снижает выработку СМЖ). <i>Новорожденные:</i> 25 мг/кг/сут сначала с последующим повышением до 2, 3 и 4 раз в день в течение 4–7 дней. Глаукома (ингибирование карбоангидразы снижает выработку водянистой влаги). <i>Дети:</i> 8–30 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема или 20–40 мг/кг/сут в/в, в 4 приема. Эпилепсия, в качестве дополнения к другим препаратам при стойких припадках (с неясным механизмом). <i>Дети и взрослые:</i> 8–30 мг/кг/сут в 1–4 приема (максимально — 1 г/сут). <i>Отети</i> (в качестве диуретика): <i>Дети:</i> 5 мг/кг/сут в/в или внутрь. <i>Взрослые:</i> 250–375 мг/сут в/в или внутрь	<i>Предостережение:</i> при гидроцефалии в комбинации с фуросемидом. При нарушении функции почек дозу снижают либо назначают через более продолжительные интервалы. Противопоказан при аллергии к препаратам, содержащим сульфоновую группу. Внутримышечные инъекции очень болезненны из-за щелочной среды раствора. <i>Побочные эффекты:</i> метаболический ацидоз, гипохлоремия, гипокалиемия, тошнота, анорексия, сонливость, утомляемость, мышечная слабость, мочекаменная болезнь
Ацетаминофен НПВС, анальгетик, антипиретик. Nempga, Tylenol; другие международные и патентованные названия. Капсулы: 160, 325, 500 мг. Капли: 100 мг/мл (15 мл); 120 мг/2,5 мл (35 мл). Гранулы в дозированных пакетиках: 30 мг. Свечи: 120, 325 мг. Комбинированные препараты с ацетаминофеном против кашля и простуды, иногда в сочетании с кодеином	Легкая или умеренная боль (ингибирует синтез простагландинов в ЦНС и препятствует созданию периферического болевого импульса). Лихорадка (ингибирует центр терморегуляции в гипоталамусе). <i>Младенцы и дети до 12 лет:</i> по 10–15 мг/кг каждые 4–6 ч. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 325–650 мг каждые 4–6 ч или 1000 мг 3–4 раза в день. Максимально: 5 доз/сут (дети) или 4 г/сут (взрослые) при приеме внутрь или ректально	<i>Предостережение:</i> передозировка может вызвать смертельно опасный некроз печени. При передозировке назначают ацетилцистеин. Длительное совместное применение с ингибиторами ферментов, особенно с алкоголем, может привести к некрозу печени. Пациентам с фенилкетонурией следует избегать лекарственных форм, содержащих аспартам (например, жевательных таблеток)
Ацетат алюминия Препарат для местного кожного применения. Mantle acid, Bluboro, Boropak, Domeboro, PediBoro. Порошок для местного применения: 1 пакет растворяют в 0,5 л воды; раствор 1:40. Раствор для закапывания в наружный слуховой проход: ацетат алюминия 1:10 с 2% уксусной кислотой (60 мл). Таблетки: 1 таблетка на 0,5 л воды; раствор 1:40	Влажные повязки с вяжущим эффектом для лечения воспалительных заболеваний кожи и профилактики наружного отита («ухо пловца»). <i>Дети и взрослые:</i> для закапывания в наружный слуховой проход: сначала по 4–6 капель каждые 2–3 ч, затем каждые 4–6 ч до разрешения зуда и жжения. Местно: смачивать пораженную область раствором в течение 15–30 мин 2–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> местное раздражение

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Ацетилицистеин Антидот при отравлении ацетаминофеном; муколитическое средство. Mucosyst, Mucosil, Mucosol. Раствор в виде соли натрия: 10% (100 мг/мл) (4, 10, 30 мл); 20% (200 мг/мл) (4, 10, 30, 100 мл)</p>	<p>Муколитическое средство (свободные сульфгидрильные группы раскрывают дисульфидные связи в мукопротеидах, снижая вязкость). Назначают в виде 10% или разведенного 20% раствора (1:1) для ингаляций. <i>Младенцы:</i> 2–4 мл 3–4 раза в день. <i>Дети:</i> 6–10 мл 3–4 раза в день. <i>Подростки:</i> 10 мл 3–4 раза в день. Острая передозировка ацетаминофеном (предоставляет альтернативный путь метаболизма для конъюгации токсичных метаболитов, обеспечивает восстановление нормального уровня глутатиона). <i>Дети и взрослые:</i> 140 мг/кг нагрузочная доза, затем по 70 мг/кг каждые 4 ч до общего числа доз, равного 17. При рвоте в течение 1 ч после приема дозу повторить</p>	<p><i>Предостережение:</i> за 10–15 мин до введения мукоциста через небулайзер назначать бронходилататор для профилактики бронхоспазма. После введения препарата проводят перкуссионный массаж и получают мокроту с помощью катетера, введенного в трахею. Раствор для ингаляции разводят физиологическим раствором или стерильной водой, а растворы для приема внутрь — безалкогольными напитками, в том числе апельсиновым соком. Раствор для ингаляций разводят в соотношении 1:1, для приема внутрь — 1:3. <i>Побочные эффекты:</i> стоматит, тошнота, рвота, крапивница. <i>Контроль:</i> концентрацию ацетаминофена проверяют не ранее 4 ч после передозировки. Вне зависимости от концентрации ацетаминофена проводят полный курс лечения ацетилицистеином</p>
<p>Баклофен Центральный миорелаксант скелетной мускулатуры. Lioresal. Раствор для интратекального введения: 0,5 мг/мл (20 мл); 2 мг/мл (5 мл). Таблетки: 10, 20 мг</p>	<p>Спастика при рассеянном склерозе или поражении спинного мозга. Невралгия тройничного нерва (ингибирует передачу моносинаптических и полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга). <i>Дети 2–7 лет:</i> 10–15 мг/сут в 3 приема, повышение дозы каждые 3 дня (максимальная доза для приема внутрь — 40 мг/сут). <i>Взрослые:</i> 5 мг каждые 8 ч с постепенным увеличением дозы на 5 мг каждые 3 дня (максимальная доза для приема внутрь — 80 мг/сут). Интратекальное введение только для взрослых</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать резкой отмены препарата. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, психические нарушения, атаксия, гипотония</p>
<p>Беклометазон Кортикостероид надпочечников, противовоспалительное средство, кортикостероид для ингаляционного введения (для приема внутрь); для интраназального введения, глюкокортикоид. Оральный аэрозоль Beclovent, Becoase AQ Nasa Inhaler; назальный аэрозоль Becoase, Vancenase AQ Inhaler; оральный аэрозоль Vancertil. Для ингаляции: назальный аэрозоль (Becoase, Vancenase): 42 мкг/вдох (200 доз) (16,8 г). Для приема внутрь (Beclovent, Vancertil): 42 мкг/вдох (200 доз) (16,8 г). Водный раствор в виде назального спрея (Becoase AQ, Vancenase AQ) — 42 мкг/вдох (200 доз) (25 г)</p>	<p>Бронхиальная астма (оральный аэрозоль), ринит (назальный аэрозоль) (противовоспалительное средство, иммуномодулятор). <i>Взрослые и дети (аэрозоль):</i> 1–2 вдоха 2–4 раза в день (максимальная доза: дети — 10 вдохов, взрослые — 20 вдохов в день). <i>Взрослые и дети (назальный спрей):</i> 1 доза в каждую ноздрю 2–4 раза в день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> кандидозный стоматит, жжение или раздражение слизистой оболочки носа, кашель, осиплость голоса, головная боль. <i>Контроль:</i> кортикостероиды для ингаляционного применения следует вводить с помощью специальных ингаляторов, которые обеспечивают лучшую доставку препарата к легким и снижение местной токсичности</p>
<p>Беназтропинэ мезилат Холинолитик; антидот при острой лекарственной дистонии, антипаркинсоническое средство. Cogentin. Раствор для инъекций: 1 мг/мл (2 мл). Таблетки: 0,5, 1, 2 мг</p>	<p>Паркинсонизм, лекарственные экстрапирамидные реакции (блокада холинорецепторов стриатума). <i>Дети старше 3 лет:</i> по 0,02–0,05 мг/кг 1–2 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 1–4 мг/сут 1–2 раза в день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сонливость, нервозность, галлюцинации, сухость во рту, нечеткость зрения, миопия</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Бензилпенициллолил-полилизин Диагностическое средство, кожный тест на аллергию к пенициллинам. Pre-Pen. Раствор для инъекций: 0,25 мл	Помогает при оценке риска аллергии на пенициллин (позволяет выявить IgE-опосредованную аллергическую реакцию I типа). <i>Дети и взрослые:</i> с помощью иглы 20 G делают насечку на коже длиной 3–5 мм; на насечку наносят небольшую каплю раствора и аккуратно растирают лопаточкой. Внутрикожное введение 0,1–0,2 мл Pre-Pen и физиологического раствора на расстоянии по крайней мере 2,5 см друг от друга	<i>Контроль:</i> скарификационная проба положительна в том случае, если в течение 10 мин образуется бледный волдырь диаметром 5–15 мм. Внутрикожный тест оценивают через 5–15 мин. До выполнения теста следует отменить антигистаминные препараты (гидроксизин и дифенилгидрамин — в течение 4 дней, астемизол — в течение 6–8 дней)
Бензоилпероксид Препарат для лечения акне, для местного нанесения на кожу. Benzoxyl, Benzac W, Clear by Design, Clearasil, DermoXyl, Desquam-X, Loxoxide, Оху-5, Panoxyl, Panoxyl-AQ, Persa-Gel, Phiso AC-BP, Vanoxide. Очистительное мыло: 5% (120 г); 10% (120 г). Очистительный лосьон: 5% (120, 150, 240 мл); 10% (120, 150 мл). Крем: 5% (30 г); 10% (30, 45 г). Маска для лица: 5%. Гель: 2,5% (45, 60, 90 г); 5% (45, 60, 90, 120 г); 10% (45, 60, 90, 120 г). Лосьон: 5% (30, 42,5, 60 мл); 5,5% (25 мл); 10% (30, 42,5, 60 мл). Карандаш: 10%	Акне (кератолитическое действие, устранение комедонов, уничтожение анаэробных бактерий). <i>Дети и взрослые:</i> небольшое количество препарата наносить 1–3 раз в день на 15 мин. При нормальной переносимости можно повышать дозу и кратность использования	<i>Побочные эффекты:</i> контактный дерматит, раздражение кожи, покалывание или покраснение в месте нанесения
Бензокаин Местный анестетик, для приема внутрь; местный анестетик, для местного применения. Americaine, Anbesol Maximum Strength; лосьон Babe Teething, BiCOZENE, Dermoplast Foille Plus, Hurracaine, Orabase-B, Orabase Gel, Orabase-O; оральный анестетик Ora Jel Brace-Aid, Ora Jel Maximum Strength, Ora Jel Mouth-Aid, Rhulicaine, Solar Caine, Unguentine. <i>Местно.</i> Аэрозоль: 5% (97,5, 105 мл), 20% (20, 60, 120 г). Крем: 5% (30, 454 г); 6% (28,4 г). Гель 15% (7 г). Жидкая форма: с бензилбензоатом и жидким мылом (30 мл). Лосьон: 8% (90 мл). Мазь: 5% (3, 5, 30 г)	Временное обезболивающее действие при малых повреждениях кожи (местный анестетик). <i>Дети и взрослые:</i> наносить на пораженную область по потребности	<i>Побочные эффекты:</i> местное раздражение или сенсibilизация
Бензонатат Местный анестетик. Tesselon Pedes.	Сухой кашель (местная анестезия). <i>Дети до 10 лет:</i> не показано. <i>Дети старше 10 лет и взрослые:</i> по 100 мг 3 раза в день или каждые 4 ч до максимальной дозы 600 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, парестезии, головокружение, головная боль
Берактант Легочной сурфактант. Survant. Суспензия: 200 мг (8 мл)	Профилактика и лечение болезни гиалиновых мембран у новорожденных (замещает недостаток зидогенного сурфактанта). <i>Новорожденные:</i> 4 мл/кг через эндотрахеальную трубку. Можно повторять каждые 6 ч 4 раза подряд. 1/2 дозы вводят при положении новорожденного на правом боку, другую половину — на левом боку; длительность введения 2–3 с	<i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, гипотензия, снижение насыщения кислородом крови (Sao ₂), пневмоторакс, обструкция дыхательных путей, легочное кровотечение, гипокания. <i>Контроль:</i> ЧСС, Sao ₂ , газы артериальной крови. Подбор режима вентиляции для снижения эпизодов гипероксии и гипокании

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Бетаметазон Кортикостероид надпочечников, противовоспалительный препарат, кортикостероид для местного и системного применения, глюкокортикоид. Alphatrex, Betalene, Betatrex и Beta Val для местного применения; Celestone для приема внутрь, Celestone Phosphate для инъекций; Celestone Soluspan, Cel-U-Jec Injection; Diprolene AF, Diprolene, Diprosone, Maxivate, Psorion для местного применения; Selestoject для инъекций; Teledar, Uticort, Valisone для местного применения. Base (Celestone) Сироп: 0,6 мг/5 мл. Таблетки: 0,6 мг. Benzoate (Uticort) Крем, смягчающая основа: 0,025% (60 г). Гель, для местного применения: 0,025% (15, 60 г). Лосьон: 0,025% (60 мл). Dipropionate (Alphatrex, Diprosone, Maxivate, Tela Dar) Аэрозоль, для местного применения: 0,1% (85 г). Крем: 0,05% (15, 45 г). Лосьон: 0,05% (20, 30, 60 мл). Мазь для местного применения: 0,05% (15, 45 г). Dipropionate (Psorion) Крем: 0,05% (15, 45 г). Dipropionate, усиленная формула (Diprolene, Diprolene AF) Крем, смягчающая основа: 0,05% (15, 45 г). Гель, для местного применения: 0,05% (15, 45 г). Лосьон: 0,05% (30, 60 мл). Мазь для местного применения: 0,05% (15, 45 г). Valerate (Betatrex, Beta-Val, Valisone) Крем: 0,01% (15, 60 г); 0,1% (15, 45, 110, 430 г). Лосьон: 0,1% (20, 60 мл). Мазь для местного применения: 0,1% (15, 45 г). Порошок для смешивания: 5, 10 г. Фосфат натрия (Celestone Phosphate, Selestoject) Раствор для инъекций: эквивалентен 3 г/мл (5 мл). Фосфат и ацетат натрия (Celestone Soluspan) Раствор для инъекций, суспензия: 6 мг/мл (3 мг бетаметазона и бетаметазона натрия фосфата и 3 мг бетаметазона ацетата в мл) (5 мл)</p>	<p>Системно применяют для стимуляции созревания легких плода у недоношенных новорожденных. Местно применяют при воспалительных дерматозах. <i>Дети и взрослые:</i> местное применение в виде тонкой пленки на пораженную область 2–4 раза в день. <i>Беременные:</i> 12 мг в/м ежедневно в 2 приема</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> отек легких, гипертония и головная боль у матери</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Бетанехол Холиномиметик. Duvoid, Myotonachol, Urecholine. Раствор для инъекций: 5 мг/мл (1 мл). Таблетки: 5, 10, 25, 50 мг	Необструктивная задержка мочи или гастроэзофагеальный рефлюкс (стимуляция холинорецепторов в гладкой мускулатуре мочевых путей и ЖКТ). <i>Дети:</i> 0,3–0,6 мг/кг/сут в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 10–50 мг 2–4 раза в сутки	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, схваткообразная боль в животе, диарея, рвота, гиперсаливация, учащение мочеиспускания, бронхоспазм, потливость
Биотин Недостаточность биотинидазы; водорастворимый витамин. Biotin Forte, Biotin Forte Extra Strength, Bio-Tn; d-Biotin. Таблетки: 300, 400, 600, 800 мкг; 2,5, 3,5, 10 мг	Первичная недостаточность биотинидазы или алиментарный дефицит биотина — компонента комплекса витаминов группы В (необходим для обеспечения различных метаболических функций). <i>Дети и взрослые Дефицит биотина:</i> 5–20 мг 1 раз в день. Недостаточность биотинидазы: 5–10 мг 1 раз в день	
Бисакодил Слабительное, стимулятор перистальтики. Bisacodyl Uniserts, Bisco-Lax, Carter's Little Pills, Clysdorast V, Dulcagen, Dulcolax, Fleet laxative. Клизма: 10 мг/30 мл. Порошок: 1,5 мг препарата и 2,5 г танина на пакетик. Свечи, ректально: 5, 10 мг. Таблетки в кислотоустойчивой оболочке: 5 мг	Запор (непосредственное раздражение гладкой мускулатуры, которое стимулирует перистальтику). <i>Дети:</i> <2 лет: ректальные свечи по 5 мг. >2 лет: ректальные свечи по 10 мг. >6 лет: 5–10 мг внутрь на ночь или перед завтраком. <i>Взрослые:</i> 5–30 мг внутрь, ректальные свечи по 10 мг	<i>Побочные эффекты:</i> нарушение водно-электролитного баланса, схваткообразная боль в животе
Блеомцин Противоопухолевый препарат из группы антибиотиков. Bleoplane. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 15 ЕД	Паллиативное лечение некоторых типов рака, склерозирующее вещество для борьбы со злокачественным выпотом (ингибирует синтез ДНК). <i>Дети и взрослые:</i> по 10–20 ЕД/м ² в/в, в/м, п/к (0,25–0,5 ЕД/кг) 1–2 раза в неделю в составе комбинированной схемы	<i>Предостережение:</i> снижение дозы при нарушении функции почек. <i>Побочные эффекты:</i> интерстициальный пневмонит, пневмосклероз, сухой кашель, флебит, лейкопения, стоматит, рвота, алоpecia, гиперкератоз кистей и ногтей, шелушение кожи, синдром Рейно. Противопоказана ингаляция кислорода
Бретилий Антиаритмический препарат III класса. Bretylol. Раствор для инъекций: 50 мг/мл (10, 20 мл); 100 мг/мл. Раствор для инъекций на основе 5% глюкозы: 1 мг/мл (500 мл); 2 мг/мл (250 мл); 4 мг/мл (250, 500 мл)	Серьезные или угрожающие жизни аритмии (ингибирует высвобождение норадреналина в постганглионарных нервных окончаниях). <i>Дети:</i> 2–5 мг/кг в/в или в/м, можно повторять каждые 10–20 мин до максимальной дозы 30 мг/кг. <i>Взрослые:</i> начальная доза — 5 мг/кг, затем повторять по 10 мг/кг каждые 15–30 мин до максимальной дозы 35 мг/кг. Обратите внимание: перед и после каждой дозы бретилия следует проводить электрическую дефибрилляцию	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, желудочковая экстрасистолия, брадикардия, заложенность носа, потливость, икота. <i>Контроль:</i> ЭКГ, АД
Бромфенирамин Антигистаминный препарат. Bromarest, эликсир Bromphen, раствор для приема внутрь Dimetane, растворы для инъекций Chlorphed, Sophe-ne-B, Dehist, Nasaahist B, ND-Stat, Orammic II, Sinusol-B, таблетки Veltane. Эликсир: 2 мг/5 мл с 3% раствором спирта (120, 480, 4000 мл). Раствор для инъекций: 10 мг/мл (10 мл). Таблетки: 4, 8, 12 мг. Таблетки длительного действия: 8, 12 мг	Аллергия, например ринит и крапивница (конкурирует с гистамином за связывание с H ₁ -рецепторами). <i>Дети:</i> < 6 лет: по 0,125 мг/кг каждые 6 ч (максимально — 8 мг/сут) внутрь. 6–12 лет: по 2–4 мг каждые 6–8 ч (максимально — 16 мг/сут) внутрь. <i>Взрослые:</i> по 4–8 мг каждые 4–6 ч (максимально — 24 мг/сут) внутрь. В/в, в/м, п/к пути введения: <12 лет: 0,5 мг/кг/сут в 4 приема. >12 лет: 10 мг/прием (максимально — 40 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, сухость во рту

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Будесонид Кортикостероид надпочечников, противовоспалительное средство, кортикостероид для назального применения, глюкокортикоид. Rhinocort. Аэрозоль: при нажатии выпускает 50 мкг препарата, из которых около 32 мкг поступают в нос через насадку (200 доз) (7 г). Турбохалер Pulmicort (ингалятор для сухого порошка). Доза порошка составляет 200 мкг/вдох</p>	<p>Хронический ринит и бронхиальная астма (подавление воспаления). <i>Дети старше 6 лет и взрослые:</i> назальный спрей Rhinocort — по 2 впрыска в каждую ноздрию 2 раза в день или по 4 впрыска в каждую ноздрию 1 раз в день. <i>Дети старше 6 лет:</i> турбохалер Pulmicort — по 1–2 вдоха 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 1–4 вдоха 2 раза в день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> кандидозный стоматит, дисфония (для профилактики назначают полоскание ротовой полости после применения препарата)</p>
<p>Буметанид Гипотензивное средство, петлевой диуретик. Раствор для инъекций Витех: 0,25 мг/мл (2, 4, 10 мл). Таблетки: 0,5, 1, 2 мг</p>	<p>Отеки и гиперволемиа (препятствует реабсорбции натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле и проксимальных трубочках). Внутрь, в/в, в/м: <i>Новорожденные:</i> по 0,01–0,05 мл/кг каждые 24–48 ч. <i>Дети:</i> по 0,015–0,1 мг/кг каждые 6–24 ч (максимально — 10 мг/сут). <i>Взрослые:</i> 0,5–2 мг/прием (максимально — 10 мг/сут)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> электролитные нарушения, дегидратация</p>
<p>Бупивакаин Местный анестетик, инъекционная форма. Marcaine, Sensorcaine, Sensorcaine-MPF Bupivacaine. Раствор для инъекций без консервантов: 0,25% (2,5 мг/мл), 0,5% (5 мг/мл), 0,75% (7,5 мг/мл); с консервантами: 0,25% (2,5 мг/мл), 0,5% (5 мг/мл). Бупивакаин и адреналин (2:2 млн): раствор для инъекций без консервантов: 0,25% (2,5 мг/мл), 0,5% (5 мг/мл), 0,75% (7,5 мг/мл); с консервантами: 0,25% (2,5 мг/мл), 0,5% (5 мг/мл). Бупивакаин с глюкозой (8,25% раствор для эндолумбальных инъекций) без консервантов: 0,75% (7,5 мг/мл)</p>	<p>Местный анестетик (препятствует возникновению и распространению нервных импульсов путем снижения проницаемости нейронов для ионов натрия). Спинальная анестезия. <i>Дети:</i> 1–3,7 мг/кг. <i>Взрослые:</i> 15–30 мл 0,25 или 0,5% раствора. Эпидуральная блокада. <i>Дети:</i> 1,25 мг/кг/прием. <i>Взрослые:</i> 10–20 мл 0,25 или 0,5% раствора. Блокада периферических нервов: 5 мл 0,25 (12,5 мг) или 0,5% раствора (25 мг); максимальная доза — 400 мг/сут. Блокада симпатических ганглиев: 20–50 мл 0,25% раствора (без адреналина)</p>	<p><i>Предостережение:</i> передозировка может привести к судорогам, брадикардии, метаболическому ацидозу, апноэ и метгемоглобинемии. Избегать применения адреналина вблизи артерий при проводниковой анестезии из-за риска некроза</p>
<p>Бупропион Антидепрессант. Wellbutrin. Таблетки: 75, 100 мг</p>	<p>Депрессии, расстройства, сопровождающиеся нарушением внимания, прекращение курения (блокада серотониновой активности и обратного захвата норадреналина). <i>Дети:</i> известны единичные случаи положительного эффекта от применения 75–100 мг препарата 2–3 раза/сут. <i>Взрослые:</i> начинают со 100 мг 2 раза в день; возможно постепенное увеличение до 450 мг/сут</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> возбуждение, бессонница, головная боль, психоз, угнетение сознания, беспокойство, судороги, акатизия, лихорадка, озноб, сухость во рту, запор, тошнота, рвота</p>
<p>Бусульфан Противоопухолевый, алкилирующий препарат. Myleran. Таблетки: 2 мг</p>	<p>Хронический миелолейкоз либо в комплексной терапии, направленной на подавление костного мозга перед трансплантацией (механизм действия связан с алкилированием ДНК). <i>Дети:</i> (для достижения ремиссии хронического миелолейкоза) 0,06–0,12 мг/кг/сут; дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать уровень лейкоцитов > 40 000/мкл; для подавления костного мозга перед трансплантацией — по 1 мг/кг каждые 6 ч: всего 16 доз. <i>Взрослые:</i> (для достижения ремиссии хронического миелолейкоза) 0,06 мг/кг/сут</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тяжелая панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, угнетение кроветворения (начало — через 7–10 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14–21 день, восстановление — 28 дней). <i>Контроль:</i> общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и количеством тромбоцитов (лечение прекращают при снижении уровня лейкоцитов < 20 000/мкл). Контроль гемоглобина, функции печени</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Вазопрессии Pitressin. Раствор для инъекций: 20 ЕД/мл	Несахарный диабет и послеоперационное вздутие живота; желудочно-кишечное кровотечение (аналог АДГ). <i>Дети:</i> Несахарный диабет: в/м, п/к по 2,5–10 ЕД 2–4 раза в сутки. Желудочно-кишечное кровотечение: непрерывная в/в инфузия со скоростью 0,002–0,01 ЕД/кг/мин. <i>Взрослые:</i> Несахарный диабет: в/м, п/к по 5–10 ЕД 2–4 раза в сутки. Желудочно-кишечное кровотечение: непрерывная в/в инфузия со скоростью 0,2–0,4 ЕД/мин	<i>Побочные эффекты:</i> повышение АД, брадикардия, аритмии, лихорадка, вздутие живота, схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота, тремор, потливость, бледность носогубного треугольника, гипергидратация
Вальпроевая кислота и ее производные Деракепе, международное название, Derakote. Derakote, таблетки длительного действия, капсулы с покрытыми частицами: 150, 250, 500 мг. Капсулы Derakene: 250 мг. Сироп: 250 мг/5 мл. Раствор для инъекций	Простые и сложные, генерализованные и парциальные припадки (блокирует натриевые и медленные Т-каналы). <i>Новорожденные:</i> Припадки, которые не поддаются стандартной терапии: нагрузочная доза — 20 мг/кг для приема внутрь, затем по 10 мг/кг 2 раза в день. <i>Дети и взрослые:</i> Припадки: 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приема; затем дозу еженедельно повышают на 5–10 мг/кг/сут до достижения эффекта; иногда дозу повышают до 100 мг/кг/сут в 3–4 приема, особенно при одновременном назначении индукторов ферментов (например, фенитоина, карбамазепина)	<i>Предостережение:</i> известны случаи печеночной недостаточности со смертельным исходом, особенно у детей до 2 лет, а также пациентов, получающих другие противосудорожные средства. При назначении новорожденным необходимо контролировать уровень аммиака. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, раздражительность, спутанность сознания, недомогание, головная боль, тремор, нейросенсорная тугоухость, гипераммониемия, гепатотоксичность, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, тромбоцитопения, повышенный аппетит, увеличение массы тела. <i>Контроль:</i> концентрация вальпроевой кислоты: терапевтический диапазон — 50–100 мкг/мл, токсический диапазон — > 150 мкг/мл
Варфарин Coumadin, международное название. Таблетки: 1, 2, 2,5, 4, 5, 7,5, 10 мг	Антикоагулянт, который нарушает синтез витамина К и приводит к истощению витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X). <i>Дети:</i> начальная доза — 0,2 мг/кг однократно внутрь, далее обычная доза составляет около 0,1 мг/кг/сут внутрь. Дозу подбирают под контролем ПВ и МНО. Необходимо избегать больших нагрузочных доз препарата, поскольку полный антикоагулянтный эффект зависит от периода полувыведения целевых факторов свертывания. Таким образом, полный эффект может развиваться лишь спустя 2–3 дня после назначения варфарина, поэтому быстрое изменение его дозы не рекомендуется. <i>Предостережение:</i> дети младшего возраста нуждаются в более высоких дозах (обычная средняя доза составляет 0,3 мг/кг/сут). Следует избегать пищевых продуктов, содержащих в большом количестве витамин К (зелень)	<i>Побочные эффекты:</i> кровотечения, иктероз кожи, кровохарканье. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> аспирин, барбитураты, карбамазепин, циметидин, омепразол, фенитоин, рифампин, витамин К, ритонавир, делавирдин
Векуроний Norcisopon. Раствор для инъекций	Дополнительный препарат при анестезии, миорелаксант (блокирует связывание ацетилхолина с двигательной концевой пластинкой мышечной клетки). В/в. <i>Новорожденные:</i> по 0,03–0,15 мг/кг каждые 1–2 ч по потребности. <i>Дети старше 7 нед. — 12 мес.:</i> по 0,05–0,1 мг/кг каждый час по мере необходимости. <i>Дети 1 года — взрослые:</i> по 0,05–0,1 мг/кг каждый час по мере необходимости	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, гипотензия, приливы, брадикардия, шок, аллергические реакции
Венлафаксин Effexor. Таблетки: 25, 37,5, 50, 75, 100 мг	Депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром нарушения внимания (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина). <i>Дети:</i> 25–200 мг/сут; начинают с минимальной дозы и увеличивают ее каждые 4–7 дней. <i>Взрослые:</i> начинают с 75 мг/сут; увеличивают дозу каждые 4–7 дней до достижения эффекта или максимальной дозы 375 мг/сут	<i>Предостережение:</i> снижать дозу медленно (максимальная скорость — 25 мг/сут каждые 5–7 дней) для профилактики синдрома отмены. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, сонливость, головокружение, бессонница, нервозность, тошнота, сухость во рту, запор, нечеткость зрения

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Верапамил Calan, Isoptin, международное название.</p> <p>Капсулы длительного действия: 120, 180, 240, 360 мг.</p> <p>Таблетки длительного действия: 120, 180, 240 мг.</p> <p>Таблетки: 40, 80, 120 мг.</p> <p>Раствор для инъекций</p>	<p>Блокатор кальциевых каналов, используется для лечения гипертензии и наджелудочковых аритмий.</p> <p>Дозы для детей младшего возраста окончательно не установлены.</p> <p>В/в:</p> <p><i>Младенцы:</i> 0,1–0,2 мг/кг, дети старшего возраста — 0,1–0,3 мг/кг на введение, можно повторять до развития желаемого эффекта.</p> <p>Внутрь:</p> <p><i>Дети:</i> по 4–8 мг/кг/сут каждые 6–8 ч; обычная доза — 5 мг/кг/сут.</p> <p><i>Взрослые:</i> 240–480 мг/сут внутрь в 3–4 приема; при назначении препаратов длительного действия можно назначать 2 раза в день.</p> <p>Содержимое капсулы можно развести в жидкой пище — это не влияет на всасывание препарата</p>	<p><i>Предостережение:</i> при болезнях почек дозу снижают. У новорожденных и детей младшего возраста, а также при болезнях сердца в/в введение не показано.</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, АВ-блокада, головокружение, судороги, дискомфорт в животе. Избегать применения у новорожденных (известно несколько случаев летального исхода, связанного с развитием АВ-блокады).</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> может повышать концентрацию кофеина, дигоксина, карбамазепина, циклоспорина. При назначении рифампина, фенобарбитала отмечается снижение уровня верапамила</p>
<p>Вигабатрин Sabril (в США отсутствует, продается в Канаде, Мексике, Европе и других странах). Таблетки: 500 мг.</p> <p>Пакетики-саше с сухим порошком</p>	<p>Эффективен при синдроме Уэста (младенческие спазмы), парциальных и других типах припадков. Механизм действия связан с ингибированием ГАМК-аминотрансферазы.</p> <p><i>Дети:</i> 40–150 мг/кг/сут в 1–2 приема</p>	<p><i>Предостережение:</i> может вызвать билатеральное выпадение полей зрения, поэтому необходим осмотр офтальмолога до назначения препарата, а затем каждые 6 мес. его применения. Возможно угнетение сознания, психические реакции, поведенческие расстройства, желудочно-кишечные нарушения</p>
<p>Винбластин сульфат Alkaban-AQ, Velban, международное название.</p> <p>Раствор для инъекций</p>	<p>Некоторые типы опухолей (связывается с веретеном деления, ингибирует метафазу).</p> <p><i>Дети:</i> в/в (лимфогранулематоз) 2,5–6 мг/м²/сут каждые 1–2 нед. в течение 3–6 нед. (максимально — 12,5 мг/м²/нед.).</p> <p><i>Взрослые:</i> 3,7–18,5 мг/м²/сут каждые 7–10 дней</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> алоpecia, тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе, диарея, стоматит, запор, диарея, стоматит, угнетение кроветворения (начало — через 4–7 дней, минимальный уровень форменных элементов — 4–10 дней, восстановление — 17 дней), тахикардия, ортостатическая гипотензия, дерматит, фотосенсибилизация, боль в мышцах, парестезии, задержка мочи, гиперурикемия, периферическая невропатия (утрата глубоких сухожильных рефлексов, головная боль, слабость)</p>
<p>Винкристин Oncovin, международное название.</p> <p>Раствор для инъекций</p>	<p>Различные опухоли (связывается с веретеном деления, ингибирует метафазу).</p> <p><i>Дети < 10 кг или поверхность тела < 1 м²:</i> 0,05 мг/кг 1 раз в неделю.</p> <p><i>> 10 кг или поверхность тела > 1 м²:</i> 1–2 мг/м² 1 раз в неделю.</p> <p><i>Взрослые:</i> 0,4–1,4 мг/м² 1 раз в неделю</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> запор, паралитическая кишечная непроходимость, депрессия, спутанность сознания, бессонница, головная боль, боль в челюсти, атрофия зрительного нерва, слепота, утрата глубоких сухожильных рефлексов на ногах, онемение, покалывание, боль, парестезии по типу «носков и перчаток», свисание стоп и кистей, синдром гиперсекреции АДГ, светобоязнь, гиперурикемия, стоматит, флебит, угнетение кроветворения (начало — через 7 дней, минимальный уровень форменных элементов — 10 дней, восстановление — 21 день)</p>
<p>Висмута субсалицилат Лечение диарей, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.</p> <p>Bismatrol, Pepto-Bismol.</p> <p>Раствор: 262 мг/15 мл (120, 240, 360, 480 мл); 524 мг/15 мл (120, 240, 360 мл).</p> <p>Жевательные таблетки: 262 мг</p>	<p>Диарея или язвенная болезнь (сорбирует избыточное количество жидкости и токсинов в толстой кишке и уничтожает бактериальные возбудители).</p> <p><i>Дети и взрослые:</i> до 8 приемов в сутки.</p> <p><i>Дети 3–6 лет:</i> 1/3 таблетки или 5 мл раствора.</p> <p><i>Дети 6–9 лет:</i> 2/3 таблетки или 10 мл раствора.</p> <p><i>Дети 9–12 лет:</i> 1 таблетка или 15 мл раствора.</p> <p><i>Взрослые:</i> 2 таблетки или 30 мл раствора</p>	<p><i>Предостережение:</i> препарат противопоказан больным гриппом или ветряной оспой из-за содержания остатка салициловой кислоты</p>
<p>Витамин А Aquasol A, международное название.</p> <p>Раствор для инъекций.</p> <p>Капли для приема внутрь.</p> <p>Капсулы</p>	<p>Лечение или профилактика дефицита; используется в качестве дотации к питанию у больных с корью (выступает в роли кофактора разнообразных биохимических процессов). Улучшает развитие у детей с ВИЧ-инфекцией и малярией. Используется для профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных.</p> <p><i>Новорожденные:</i> 4000 МЕ в/м 3 раза в неделю или 2000 МЕ в/м через день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> раздражительность, головокружение, заторможенность, лихорадка, головная боль, гиперкальциемия</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Витамин А	Дефицит витамина А и ксерофтальмия <i>Дети 1–8 лет:</i> внутрь 5000 ЕД/сут в течение 5 дней; в/м 5000–15 000 ЕД/сут в течение 10 дней. <i>Дети > 8 лет и взрослые:</i> внутрь 500 000 ЕД/сут в течение 3 дней, затем 50 000 ЕД/сут в течение 14 дней, далее 20 000 ЕД/сут в течение 2 мес. Дефицит витамина А без поражения роговицы <i>Дети до 1 года:</i> в/м по 100 000 ЕД каждые 4–6 мес. <i>> 1 года:</i> в/м по 200 000 ЕД каждые 4–6 мес. <i>> 8 лет и взрослые:</i> в/м 100 000 ЕД/сут в течение 3 дней, затем 50 000 ЕД/сут в течение 14 дней. Профилактика дефицита витамина А у пациентов из группы риска и дополнительное назначение при кори: указана доза для приема внутрь каждые 4–6 мес. <i>Дети до 1 года:</i> 100 000 ЕД. <i>Дети старше 1 года:</i> 200 000 ЕД. Улучшение развития у детей с ВИЧ-инфекцией, малярией или при диарее <i>Младенцы < 1 года:</i> 100 000 ЕД ежедневно в 2 приема; затем 100 000 ЕД (однократно) в 4-й и 8-й месяц. <i>Дети старше 1 года:</i> 200 000 ЕД ежедневно в 2 приема; затем 200 000 ЕД (однократно) в 4-й и 8-й месяц	
Витамин Е Международное название. Капсулы, капли для приема внутрь, таблетки, крем, мазь	Дотация к питанию (антиоксидант). <i>Новорожденные, в том числе и недоношенные:</i> 25–50 ЕД/сут. <i>Дети:</i> 1 ЕД/кг/сут; серповидноклеточная анемия — 450 ЕД/сут; муковисцидоз — 100–400 ЕД/сут; β-талассемия — 750 ЕД/сут. <i>Взрослые:</i> 60–75 ЕД/сут	<i>Побочные эффекты:</i> редки
Габапентин Neurontin. Капсулы: 100, 300, 400 мг	Вспомогательное средство для лечения парциальных и вторичных генерализованных припадков, лечение невропатической боли (механизм не установлен). <i>Дети 2–12 лет:</i> 15–35 мг/кг/сут в 3 приема (максимально — 50 мг/кг/сут). <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> начинают с 300 мг ежедневно, затем каждый день дозу повышают на 300 мг до достижения 900–3600 мг/сут в 3 приема	<i>Побочные эффекты:</i> спутанное сознание, головокружение, утомляемость, депрессия, психомоторное возбуждение, агрессия, диспепсия, запор, тошнота, повышение массы тела, диплопия
Галоперидол Haldol, международное название. Концентрат для приема внутрь: 2 мг/мл. Таблетки: 0,5, 1,2, 5, 10, 20 мг. Раствор для инъекций	Тяжелые поведенческие расстройства, включая психозы и синдром Жилье де ла Туретта (конкурентный блокатор дофаминовых рецепторов). <i>Дети 3–12 лет:</i> внутрь начинают с 0,25–0,5 мг/сут в 2–3 приема, контролируя эффект лечения, еженедельно повышают на 0,25–0,5 мг до максимальной дозы 0,15 мг/кг/сут. <i>6–12 лет:</i> в/м по 1–3 мг каждые 4–8 ч (максимально — 0,15 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> внутрь по 0,5–5 мг 2–3 раза в день; в/м по 2–5 мг каждые 4–8 ч	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, беспокойство, возбуждение, экстрапирамидные симптомы, дистония, акатизия, псевдопаркинсонизм, поздние нейрореплетические гиперкинезы, элокачественный нейрореплетический синдром, судороги, запор, повышение массы тела, отек молочных желез, гипотензия, тахикардия, аритмии, задержка мочи, нечеткость зрения, пигментация, холестаз, агранулоцитоз, лейкопения. <i>Контроль:</i> концентрация препарата в плазме (терапевтическая — 5–15 нг/мл, токсическая — > 42 нг/мл)
Гамма-глобулин См. Иммуноглобулин. Gentian violet. Международное название. Раствор для местного применения: 1, 2%	Инфекция кожи и слизистых оболочек (уничтожает <i>Candida spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> и вегетативные формы некоторых грамположительных бактерий). <i>Младенцы:</i> назначают 3–4 капли 0,5% раствора под язык или на очаг поражения после еды. <i>Дети и взрослые:</i> с помощью ватного тампона наносят 0,5–2% раствор на очаг поражения 2–3 раза в день в течение 3 дней	<i>Предостережение:</i> не проглатывать. <i>Побочные эффекты:</i> жжение, местное раздражение, аллергические реакции
Гвайфенезин, Глицерол гваяколат Международное название. ± кодеин, декстрометорфан, фенилпропаноламин или фенилэфрин. Сироп, таблетки, капсулы, жидкая форма	Временное купирование кашля (отхаркивающее средство). <i>Дети до 2 лет:</i> 12 мг/кг/сут в 6 приемов. <i>2–5 лет:</i> по 50–100 мг каждые 4 ч (максимально — 600 мг/сут). <i>5–7 лет:</i> по 100–200 мг каждые 4 ч (максимально — 1200 мг/сут). <i>>12 лет и взрослые:</i> по 200–400 мг каждые 4 ч (максимально — 2,4 г/сут)	<i>Предостережение:</i> в комбинированных препаратах контролировать дозу и токсические проявления других компонентов

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)																											
<p>Гепарин (нефракционированный) Международное название. Раствор для инъекций</p>	<p>Профилактика и лечение тромбозов (усиливает действие антитромбина III). <i>Новорожденные, дети грудного и старшего возраста:</i> Тромбоз и нахождение в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации: нагрузочная доза — 50 ЕД/кг в/в болюсно, затем поддерживающая доза в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 15–35 ЕД/кг/ч (контроль целевого показателя АЧТВ или уровня гепарина). Поддержание проходимости катетера: 0,5–1 ЕД/мл. <i>Взрослые:</i> нагрузочная доза — 70–100 ЕД/кг в/в болюсно, затем непрерывная в/в инфузия со скоростью 15–25 ЕД/кг/ч (контроль целевого показателя АЧТВ или уровня гепарина); п/к по 5000 ЕД каждые 8–12 ч для профилактики</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать применения при тяжелой тромбоцитопении, внутричерепном кровоизлиянии, бактериальном эндокардите. <i>Побочные эффекты:</i> кровотечения из различных областей (из десен, носа, мочевых путей), склонность к кровоподтекам, тромбоцитопения, тромбозы. <i>Контроль:</i> АЧТВ (терапевтический диапазон в 1,5–2,5 раза выше по сравнению с исходным уровнем, токсический диапазон > 2,5 раз), концентрация гепарина в плазме (анти-Ха-активность: терапевтический диапазон — 0,3–0,7 ЕД/мл)</p>																											
<p>Гиалуронидаза Wydase. Раствор для инъекций: 150 ЕД/мл</p>	<p>При подкожном введении лекарственных веществ; усиливает всасывание жидкости (гидролиз гиалуроновой кислоты и улучшение проницаемости соединительной ткани). <i>Новорожденные, дети грудного и старшего возраста:</i> вводят с помощью иглы размером 25–26 G (общий объем — 1 мл, 150 ЕД) п/к или внутривенно в 5 различных мест (по 0,2 мл в каждое место) периферического отдела зоны подкожного введения препарата</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, гипотензия, эритема</p>																											
<p>Гидралазин Международное название. Раствор для инъекций: 20 мг/мл. Таблетки. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i></p>	<p>Гипертензия; дополнительный препарат для лечения сердечной недостаточности вместе с нитратом (непосредственная вазодилатация артериол). <i>Новорожденные:</i> в/в по 0,1–0,5 мг/кг каждые 6–8 ч; внутрь по 0,25–1 мг/кг каждые 6–8 ч. <i>Младенцы и дети:</i> в/м, в/в начинают с 0,1–0,2 мг/кг каждые 4–6 ч и повышают дозу до достижения эффекта (максимально — 3,5 мг/кг/сут); внутрь 0,75–1 мг/кг/сут в 2–4 приема (максимально — 7,5 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> в/м, в/в по 10–20 мг каждые 4–6 ч (максимальная доза — 40 мг); внутрь по 10–25 мг 4 раза в день, повышая дозу до достижения эффекта (максимально — 300 мг/сут)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> сердцебиение, приливы, тахикардия, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, диарея, лекарственный волчаночный синдром, артралгии, периферическая невропатия (связана с дефицитом пиридоксина)</p>																											
<p>Гидрокортизон Международное название. Крем, мазь, гель, лосьон, раствор для инъекций, суспензия для приема внутрь, ректальная пена</p>	<p>Надпочечниковая недостаточность, врожденная гиперплазия надпочечников, шок, дерматоз (при эффективности кортикостероидов); дополнительный препарат при неспецифическом язвенном колите (противовоспалительный препарат, глюкокортикоид). <i>Новорожденные, младенцы, дети младшего возраста:</i> Надпочечниковая недостаточность: 1–2 мг/кг в/в болюсно, затем 25–150 мг/сут в 4 приема. Врожденная гиперплазия надпочечников: в/в сначала в дозе 0,5–0,7 мг/кг/сут, затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 0,3–0,4 мг/кг/сут; $\frac{1}{4}$ суточной дозы назначают до обеда, $\frac{1}{4}$ — в полдень и $\frac{1}{2}$ — на ночь. Шок: в/в 35–50 мг/кг, затем 50–150 мг/кг/сут в 4 приема в течение 48–72 ч. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> Надпочечниковая недостаточность: 1–2 мг/кг в/в болюсно, затем 150–250 мг/сут в 4 приема. Воспаление: в/в, в/м 1–5 мг/кг/сут в 1–2 приема; внутрь 2,5–10 мг/кг/сут в 3–4 приема. Шок: в/в по 50 мг/кг каждые 4 ч. Астматический статус: в/в по 1–2 мг/кг каждые 6 ч. <i>Взрослые:</i> Воспаление: в/в, в/м, внутрь по 15–240 мг 2 раза в день. Шок: в/в по 0,5–2 г каждые 2–6 ч. Ректально: по 1 дозе пены 1–2 раза в сутки в течение 2–3 нед. Местно: применять 3–4 раза в сутки</p>	<p><i>Предостережение:</i> быстрая отмена препарата может вызвать острую надпочечниковую недостаточность. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, гипергликемия, гипокалиемия, эйфория, бессонница, головная боль, синдром Кушинга, язвенная болезнь, катаракта, угнетение иммунитета, атрофия кожи и мышц, акне, периферические отеки Относительная сила действия кортикостероидов</p> <table border="1" data-bbox="1163 836 1649 1125"> <thead> <tr> <th>Препарат</th> <th>Противовоспалительное действие (мг)</th> <th>Способность задерживать натрий (мг)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Гидрокортизон</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Кортизон</td> <td>80</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Преднизолон</td> <td>20</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Преднизон</td> <td>20</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Метилпреднизолон</td> <td>16</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Триамцинолон</td> <td>16</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Дексаметазон</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Дезоксикортикостерон</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Препарат	Противовоспалительное действие (мг)	Способность задерживать натрий (мг)	Гидрокортизон	100	100	Кортизон	80	80	Преднизолон	20	100	Преднизон	20	100	Метилпреднизолон	16	0	Триамцинолон	16	0	Дексаметазон	2	0	Дезоксикортикостерон	0	2
Препарат	Противовоспалительное действие (мг)	Способность задерживать натрий (мг)																											
Гидрокортизон	100	100																											
Кортизон	80	80																											
Преднизолон	20	100																											
Преднизон	20	100																											
Метилпреднизолон	16	0																											
Триамцинолон	16	0																											
Дексаметазон	2	0																											
Дезоксикортикостерон	0	2																											
<p>Гидроксизин Международное название. Раствор для инъекций, сироп, таблетки, капсулы</p>	<p>Аллергия, зуд, беспокойство и тошнота; дополнительный препарат для лечения хронической боли (блокатор H₁-рецепторов). Внутрь, в/м: <i>Дети:</i> по 0,6 мг/кг каждые 6 ч. <i>Взрослые:</i> по 10–100 мг 3–4 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> возможно обострение закрытоугольной глаукомы, гипертрофия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, задержка мочи, боль в месте инъекции</p>																											

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Гидроксимочевина Таблетки Mylocel, Hudrea, международное название. Таблетки: 1000 мг. Капсулы: 500 мг	Химиотерапия рака, серповидноклеточная анемия (влияет на синтез ДНК в течение S-фазы клеточного цикла). <i>Дети:</i> 1500–3000 мг/м ² каждые 4–6 нед. <i>Взрослые:</i> химиотерапия рака — 80 мг/кг 1 раз в 3 дня или по 20–30 мг/кг/сут; серповидноклеточная анемия — 10–20 мг/кг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головная боль, галлюцинации, судороги, тошнота, рвота, поражение слизистых оболочек, стоматит, угнетение кроветворения (начало — 7-й день, минимальный уровень форменных элементов — 10-й день, восстановление — 21-й день), алоpecia, пятнисто-папулезная сыпь, сухость кожи, эритема на лице и кистях, гепатит, повышение азота мочевины крови и креатинина, гиперурикемия
Гидроксихлорохин Plaquenil sulfate. Таблетки: 200 мг. Лекарственные формы для приготовления <i>ex tempore</i>	Лечение или химиопрофилактика малярии, лечение СКВ и ревматоидного артрита (нарушает функцию пищеварительных вакуолей чувствительных малярийных плазмодиев, нарушает комплементзависимые реакции антиген-антитело). <i>Дети:</i> Химиопрофилактика малярии: 5 мг/кг 1 раз в неделю (начиная за 1–2 нед. перед вероятным контактом с возбудителем и продолжают в течение 4 нед. после отправления из региона высокого риска). Острый приступ малярии: начальная доза — 10 мг/кг, затем 5 мг/кг в течение 6–8 ч в 1-й день, 400 мг/сут на 2-й и 3-й день. <i>Взрослые:</i> Профилактика малярии: 400 мг 1 раз в нед. (время приема указано выше). Острый приступ малярии: 1-й день — 800 мг, затем 400 мг в течение 6–8 ч; 2-й день — 400 мг однократно; 3-й день — 400 мг однократно. Ревматоидный артрит и СКВ: 400 мг 1 раз в день, можно повышать дозу на 200 мг при недостаточном ответе в течение 4–12 нед., после развития эффекта и необходимости долговременной поддерживающей терапии дозу снижают до 200–400 мг/сут	<i>Предостережение:</i> противопоказан при порфирии и псориазе. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, спутанность сознания, возбуждение, бессонница, кошмары, психоз, нарушение полей зрения, ретинит, слепота, угнетение костного мозга, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, анорексия, тошнота, рвота, диарея, лихеноидный дерматит, поседение, зуд, ототоксичность. <i>Контроль:</i> контроль нарушения полей зрения офтальмологом
Гидроксикобальмин, витамин В₁₂ Codroxomin, Hybalamin, прочие названия. Раствор для инъекций	Болезнь Аддисона—Бирмера, недостаточность витамина В ₁₂ ; назначается при повышенных потребностях витамина В ₁₂ (заместительная терапия). <i>Дети:</i> 100 мкг/сут в/м до общей дозы 1 мг, в течение 2 нед., затем 30–50 мкг/мес. <i>Взрослые:</i> 30 мкг/сут в течение 5–10 дней, затем 100–200 мкг/мес.	<i>Комментарий:</i> может потребоваться одновременное назначение фолиевой кислоты
Гидроморфон Dilaudid, международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 2, 4 мг. Сироп: 1 мг/5 мл. Свечи: 3 мг	Анальгетик, противокашлевое средство (наркотический анальгетик). <i>Дети 6–12 лет:</i> Кашель: внутрь по 0,5 мг каждые 3–4 ч по потребности. Боль: внутрь по 0,03–0,08 мг/кг каждые 4–6 ч по потребности; в/в по 0,015 мг/кг каждые 4–6 ч по потребности. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> Кашель: внутрь: по 1 мг каждые 3–4 ч по потребности. Боль: внутрь, в/в, в/м, п/к по 1–4 мг каждые 4–6 ч по потребности	<i>Предостережение:</i> таблетки и сироп содержат тартазин, который может обострять течение бронхиальной астмы. Избегать резкой отмены после длительного приема. <i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, сонливость, спутанное сознание, беспокойство, головная боль, тахикардия, гипотензия, физическая и психологическая зависимость, тошнота, рвота, запор, схваткообразная боль в животе, снижение диуреза, спазмы мочеточников, угнетение дыхания, одышка, миоз, высвобождение АДГ, аллергические реакции (из-за выделения гистамина). <i>Комментарий:</i> 1,5 мг гидроморфона для в/в и в/м введения = 10 мг морфина; 7,5 мг гидроморфона для приема внутрь = 30 мг морфина (при одновременном приеме) или 60 мг морфина (при длительном приеме)
Гидрохлортiazид Международное название. Раствор для приема внутрь: 50 мг/5 мл. Таблетки: 25, 50, 100 мг. Комбинированные препараты (например, спиронолактон)	Лечение гипертензии и гиповолемии (отеков), например, бронхолегочной дисплазии, сердечной недостаточности; профилактика рецидива кальциевых мочевых камней (диуретик, ингибирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах). <i>Новорожденные и младенцы:</i> 2–4 мг/кг/сут в 2 приема. <i>Дети старше 6 мес.:</i> 2 мг/кг/сут в 2 приема. <i>Взрослые:</i> 12,5–100 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гипокалиемия, гипохлоремия, гипомagneмизация, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, гепатит, внутрипеченочный холестаз, преренальная азотемия

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Гиосциамин (с атропином, скополамином и фенбарбиталом) Donnatal, международное название. Капсулы, эликсир, таблетки	Синдром раздраженной кишки, рефлекторный мочевой пузырь и почечная колика (холинолитик). <i>Дети:</i> Donnatal по 0,1 мл/кг каждые 4 ч (максимально — 5 мл). <i>Взрослые:</i> по 1–2 таблетки (или 5–10 мл эликсира) 3–4 раза в день. <i>Предостережение:</i> противопоказан при закрытоугольной глаукоме, миастении, кишечной непроходимости и обструкции мочевых путей	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сердцебиение, головная боль, сонливость, нервозность, сухость во рту, запор, дисфагия, паралитическая кишечная непроходимость, нечеткость зрения, заложенность носа
Гистрелин Supprelin. Раствор для инъекций	Истинное преждевременное половое развитие (аналог гонадолиберина). <i>Дети:</i> п/к 10 мкг/кг 1 раз в день. <i>Взрослые женщины:</i> 100 мкг/сут при эндометриозе	<i>Побочные эффекты:</i> беспокойство, депрессия, раздражительность, бессонница, головная боль
Гликопирролат Robinul, международное название. Раствор для инъекций: 0,2 мг/мл. Таблетки: 1 мг	Подавляет слюноотделение и избыточную секрецию в дыхательном тракте; бронходилататор, используется как вспомогательное средство при лечении язвенной болезни, М-холинолитик. <i>Дети:</i> Контроль секреции: внутрь по 40–100 мкг/кг 3–4 раза в день. В/м, в/в: по 4–10 мкг/кг каждые 3–4 ч. Премедикация: в/м 4,4–8,8 мкг/кг/прием за 30–60 мин оперативного вмешательства	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, нервозность, головная боль, бессонница, сонливость, сухость во рту, запор, тошнота, задержка мочи, нечеткость зрения
Глюкагон Порошок для приготовления инъекционного раствора	Гипогликемия (стимулирует гликолиз и глюконеогенез в печени). <i>Новорожденные:</i> 0,3 мг/кг/прием (максимально — 1 мг) в/в, в/м, п/к. <i>Дети:</i> 0,025–0,1 мг/кг/прием (максимально — 1 мг); можно повторить через 20 мин. <i>Взрослые:</i> 0,5–1 мг; можно повторить через 20 мин по потребности	<i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, аллергические реакции
Гоматропина гидробромид Isopto Homatropine, международное название. Глазные капли: 2, 5%	Развитие паралича аккомодации и мидриаза для обеспечения рефракции, лечения увеита (холинолитик). <i>Дети:</i> для достижения мидриаза: 1 капля 2% раствора перед процедурой, можно повторять каждые 10 мин по потребности. Увеит: по 1 капле 2% раствора 2–3 раза в день. <i>Взрослые:</i> для достижения мидриаза: 1–2 капли 2 или 5% раствора перед процедурой, можно повторять каждые 10 мин. Увеит: по 1–2 капле 2 или 5% раствора 2–3 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> нечеткость зрения, светобоязнь, местное покалывание, заложенность носа
Гонадорелин Factrel, Lutrepulse. Раствор для инъекций	Оценка регуляции гонадотропных гормонов при преждевременном половом развитии или задержке полового развития (стимулирует выработку лютеинизирующего гормона). <i>Дети:</i> в/в (в виде гидрохлорида) — 100 мкг. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> в/в, п/к 100 мкг в первые 1–7 дней менструального цикла	<i>Побочные эффекты:</i> приливы, тяжесть в голове, головная боль, дискомфорт в животе. <i>Контроль:</i> уровень лютеинизирующего и фолликулоstimулирующего гормона в плазме
Гормон роста, человеческий Humatrope, Nutropin, Protropin. Раствор для инъекций	Задержка развития из-за недостаточной секреции гормона роста (заместительная терапия). <i>Дети:</i> Humatrope: по 0,06 мг/кг (0,15 МЕ/кг) 3 раза в неделю Nutropin: 0,043 мг/кг/сут. Protropin: по 0,1 мг/кг (0,26 МЕ/кг) 3 раза в неделю	<i>Побочные эффекты:</i> местная липоатрофия, гипотиреоз, боль в бедрах и коленях
Гранисетрон Kytiril. Раствор для инъекций: 1 мг/мл. Таблетки: 1 мг	Противорвотное средство (селективный антагонист 5-HT ₃ -рецепторов). <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> в/в 10–20 мкг/кг за 15–30 мин до начала химиотерапии; можно повторять 2–3 раза в течение суток. Внутрь: 1 мг 2 раза в день, начиная за 1 ч до химиотерапии	<i>Побочные эффекты:</i> аритмии, брадикардия, преходящие изменения АД, возбуждение, беспокойство, повышение печеночных ферментов
Гуанетидин Ismelin. Таблетки: 10, 25 мг	Умеренная и тяжелая гипертензия (действует как ложный нейротрансмиттер). <i>Дети:</i> 0,2 мг/кг/сут: ежедневно можно повышать дозу на 0,2 мг/кг/сут до достижения максимальной дозы 3 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 10 мг/сут: затем ежедневно повышают дозу до максимальной 25–50 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> сердцебиение, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, головная боль, сонливость, угнетение сознания, запор, анорексия, учащенное мочеиспускание, никтурия, парестезии, нечеткость зрения, ортостатическая гипотензия
Гуанфацин гидрохлорид Tepex. Таблетки: 1 мг	Гипертензия и синдром нарушения внимания (стимулирует α ₁ -адренорецепторы в стволе головного мозга). <i>Дети:</i> синдром нарушения внимания: 1 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 1 мг/сут; можно повышать дозу каждые 4 нед. до максимальной дозы 3 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> спутанное сознание, головокружение, сухость во рту, запор, желудочно-кишечные нарушения

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Дакарбазин Противоопухолевый препарат. DTIC-Dome, международное название. Раствор для инъекций: 100, 200, 500 мг	Различные опухоли (алкилирующее действие, возможно антиметаболическое действие). <i>Дети:</i> Солидные опухоли: по 200–470 мг/м ² /сут в течение 5 дней каждые 21–28 дней; нейробластома: по 800–900 мг/м ² в 1-й день комбинированной терапии каждые 3–4 нед. Лимфогранулематоз: по 375 мг/м ² в 1-й и 15-й день комбинированной терапии; повторять каждые 28 дней. <i>Взрослые.</i> Лимфогранулематоз: 150 мг/м ² /сут в течение 5 дней; повторять каждые 4 нед.	<i>Побочные эффекты:</i> боль и жжение в месте введения, тошнота и рвота, лейкопения (начало — через 7 дней, минимальное количество лейкоцитов — 10–14 дней, восстановление — 21–28 дней), слабость, полиневропатия, парестезии, повышение активности печеночных ферментов, заложенность придаточных пазух носа, алопеция, металлический привкус во рту
Дактиномицин Противоопухолевый препарат. Actinomycin D, Cosmegen. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 0,5 мг	Различные опухоли (связывается с гуанином ДНК, блокируя репликацию и транскрипцию). <i>Дети старше 6 мес. и взрослые:</i> 15 мкг/кг/сут или 400–600 мкг/м ² /сут в течение 5 дней; можно повторять каждые 3–6 нед.	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (начало — через 7 дней, минимальное количество форменных элементов — 14–21 дней, восстановление — 21–28 дней), утомляемость, недомогание, лихорадка, алопеция, кожная сыпь, акне, сильная тошнота и рвота, диарея, поражение слизистых оболочек, стоматит, гипокальциемия, гиперурикемия
Дапапароид Orgagan. Раствор для инъекций: 750 ЕД антигепарина Раствор для инъекций: 750 ЕД антигепарина к фактору Ха в 0,6 мл	Антигепарин. Механизм действия связан с ингибированием эффекта антигепарина к фактору Ха и Па (анти-Ха/анти-Па активность > 22). Низкомолекулярные гепариноиды представлены преимущественно гепаран-сульфатом. Применяют при гепариновой тромбоцитопении (перекрестная реактивность с антигепаринами к гепарину составляет <10 %, тогда как для низкомолекулярных гепаринов этот показатель составляет >90 %). <i>Дети:</i> нагрузочная доза — 30 ЕД/кг, поддерживающая доза — 1,2–2 ЕД/кг/ч. <i>Взрослые:</i> нагрузочная доза при массе тела < 50 кг — 1500 ЕД, 50–90 кг — 2250 ЕД, > 90 кг — 3000 ЕД. После нагрузочной дозы вводят еще 400 ЕД/ч в течение 4 ч, затем 300 ЕД/ч в течение 4 ч, далее поддерживающую дозу (150–200 ЕД/ч). Профилактика: < 50 кг — 750 ЕД каждые 12 ч; 50–90 кг — 1500 ЕД каждые 8 ч; > 90 кг — 1500 ЕД каждые 12 ч	<i>Контроль:</i> определять уровень антигепарина к фактору Ха в плазме; целевой уровень — 0,5–0,8 ЕД/мл для лечения, 0,2–0,4 ЕД/мл для профилактики. Целесообразность традиционных методов исследования свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, АВС — активированное время свертывания) не подтверждена. <i>Побочные эффекты:</i> кровотечение (риск ниже, чем при назначении нефракционированного гепарина)
Дантролена натрия соль Миорелаксант скелетной мускулатуры. Dantrium. Капсулы: 25, 50, 100 мг. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 20 мг	Спастичность, обусловленная поражением мотонейронов (травма спинного мозга, инсульт, детский церебральный паралич или рассеянный склероз). Применяется также при злокачественной гипертермии (влияет на высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума). Спастичность: <i>Дети:</i> по 0,5 мг/кг 2 раза в день; через 4–7 дней кратность приема повышают до 3–4 раз в день; затем повышают дозу на 0,5 мг/кг до максимальной дозы 3 мг/кг/прием 2–4 раза в день. <i>Взрослые:</i> начинают с 25 мг/сут, затем повышают дозу на 25 мг или частоту приема в течение 4–7 дней до максимальной дозы 100 мг/прием 2–4 раза в день. Гипертермия: <i>Дети и взрослые:</i> Для приема внутрь: 4–8 мг/кг/сут в 4 приема за 1–2 дня до операции (профилактика) либо в течение 1–3 дней после операции (лечение). В/в: лечение начинают в дозе 2,5 мг/кг за 1,5 ч до операции и продолжают в течение 1 ч (профилактика) или назначают в дозе 1 мг/кг/прием и повторяют по потребности; максимальная доза — 10 мг/кг	<i>Предостережение:</i> применение не показано при спастичности, которая используется для поддержания позы или равновесия; избегать применения у пациентов с активным заболеванием печени. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, утомляемость, головокружение, угнетение сознания, нечеткость зрения, судороги, диарея, схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота, выпот в плевральную полость и полость перикарда, гепатит
Даунорубицин гидрохлорид Противоопухолевый препарат. Cerubidine. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 20 мг	Острый нелимфобластный и миелобластный лейкоз (ингибирование синтеза ДНК и РНК). <i>Дети:</i> индукция ремиссии острого лимфобластного лейкоза (комплексная терапия) — по 25–45 мг/м ² в 1-й день каждой недели в течение 4 циклов (максимальная общая доза — 300 мг/м ²). <i>Взрослые:</i> 30–60 мг/м ² /сут в течение 3–5 дней; повторять через 3–4 нед.; общая доза не должна превышать 400–600 мг/м ² (минимальная доза используется в том случае, если предварительно пациент получал кардиотоксические препараты либо перенес облучение грудной клетки)	<i>Предостережение:</i> избегать назначения пациентам с сердечной недостаточностью или аритмиями. Возможно развитие необратимой кардиотоксичности, если общая экспозиционная доза превышает 550 мг/м ² у взрослых, 400 мг/м ² при облучении грудной клетки, 300 мг/м ² у детей в возрасте старше 2 лет и 10 мг/м ² у детей до 2 лет. <i>Побочные эффекты:</i> алопеция, красный цвет мочи, тошнота, рвота, диарея, язвы полых органов ЖКТ, стоматит, угнетение кроветворения (начало — через 7 дней, мини-

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
		<p>мальное количество форменных элементов — 14 дней, восстановление — 21–28 дней), некроз тканей при подкожном введении, сердечная недостаточность, гиперурикемия, гепатотоксичность.</p> <p><i>Контроль:</i> уровень билирубина и АсАТ в сыворотке крови (дозу препарата подбирают на основании функции печени): билирубин 1,2–3 мг/дл или АсАТ 60–180 МЕ — снизить дозу до 75 %; билирубин 3,1–5 мг/дл или АсАТ более 180 МЕ — снизить дозу до 50 %; билирубин > 5 мг/дл — прекратить прием</p>
<p>Дезипрамина гидрохлорид Трициклический антидепрессант. Norpramin, Pertofrane. Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг. Капсулы: 25, 50 мг</p>	<p>Депрессия, синдром нарушения внимания, невротическая боль (повышает концентрацию серотонина и норадреналина в синапсах, ингибируя их обратный захват). <i>Дети 6–12 лет:</i> 1–3 мг/кг/сут (максимально — 5 мг/кг/сут). <i>Подростки:</i> сначала 25–50 мг/сут, затем дозу постепенно увеличивают (максимальная доза — 150 мг/сут). <i>Взрослые:</i> сначала 75 мг/сут с постепенным увеличением дозы (максимальная доза — 300 мг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> резкое прекращение приема может привести к развитию синдрома отмены; таблетки содержат тартазин (с осторожностью применять у больных астмой); препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме. <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сонливость, головная боль, нечеткость зрения, сухость во рту, запор, повышение аппетита, аритмии, гипотензия. <i>Контроль:</i> концентрации дезипрамина: терапевтическая — 100–300 нг/мл, токсическая — > 300 нг/мл; контроль ЭКГ</p>
<p>Дексаметазон Кортикостероид надпочечников. Decadron. Аэрозоль для приема внутрь: 84 мкг/вдох; аэрозоль в нос: 84 мкг/вдох. Крем: 0,1, 0,04%. Раствор для инъекций: 4, 8, 10, 16, 20, 24 мг/мл. Глазная мазь: 0,05%. Глазная суспензия: 0,1, 0,5%. Раствор для приема внутрь: 0,5 мг/5 мл. Таблетки: 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 мг. Эликсир: 0,5 мг/5 мл</p>	<p>Препарат для системного и местного применения при остром и хроническом воспалении; аллергических, аутоиммунных заболеваниях и злокачественных новообразованиях; отеке мозга, септическом шоке, менингите, вызванном <i>Haemophilus influenzae</i>; в качестве диагностического средства (подавляет воспаление и угнетает нормальный иммунный ответ). <i>Новорожденные:</i> Отек дыхательных путей или экзтубация: в/в по 0,25 мг/кг каждые 12 ч, 3–4 дозы (начинают более чем за 4 ч до запланированной экзтубации). Бронхолегочная дисплазия: в/в, внутрь по 0,25 мг/кг 2 раза в день, 6 доз, затем дозу снижают в течение 1–6 нед. (схему можно назначать уже в 1-й день). <i>Дети:</i> Отек дыхательных путей или экзтубация: внутрь, в/м, в/в 0,5–2 мг/кг/сут в 4 приема (начинают за 24 ч до экзтубации и продолжают лечение в виде 4–6 доз после нее). Предупреждение рвоты (на фоне химиотерапии): в/в первая доза — 10 мг/м², затем по 5 мг/м² каждые 6 ч по потребности (лечение начинают перед химиотерапией). Предупреждение воспаления: внутрь, в/м, в/в 0,08–0,3 мг/кг/сут в 2–4 приема. Бактериальный менингит: в/в 0,6 мг/кг/сут в 4 приема в течение первых 1–4 дней антибиотикотерапии. Отек мозга: внутрь, в/м, в/в, нагрузочная доза — 1–2 мг/кг, затем 1–1,5 мг/кг/сут в 4–6 приемов, дозу снижают в течение 1–6 нед. Ингаляционно: по 2 вдоха 3–4 раза в день. Дозированный аэрозоль для интраназального введения: по 1–2 впрыска в каждую ноздрю 2 раза в день. Физиологические замещающие дозы: внутрь, в/м, в/в 0,03–0,15 мг/кг/сут в 2–4 приема. <i>Взрослые:</i> Предупреждение воспаления: внутрь, в/м, в/в 0,5–9 мг/сут в 2–4 приема. Предупреждение рвоты: аналогично схеме для детей. Отек мозга: в/в 10 мг сразу, затем по 4 мг каждые 6 ч. Диагностика синдрома Кушинга: в 23.00 вечера больному назначают 1 мг препарата, а в 8.00 утра на следующий день определяют уровень кортизола в плазме. Шок: в/в 1–6 мг/кг (максимально — 40 мг), можно повторять каждые 2–6 ч. <i>Дети и взрослые:</i> Глазная мазь: вводить каждые 3–4 ч в конъюнктивальный мешок в виде тонкой пленки; Суспензия: вводить по 2 капли в конъюнктивальный мешок ежедневно днем или каждые 2 ч ночью. По мере разрешения воспаления дозу постепенно снижать. Местно: 1–4 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> назначение дексаметазона новорожденным по поводу бронхолегочной дисплазии повышает риск детского церебрального паралича, поэтому в каждом случае следует оценивать соотношение риска и пользы. <i>Побочные эффекты:</i> бессонница, нервозность, повышение аппетита, гипертензия, гипергликемия, желудочная гиперхлоридрия (повышение риска стрессорных язв), катаракта, угнетение функции надпочечников, замедление роста. <i>Комментарий:</i> см. для сравнения <i>Гидрокортизон</i></p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Декстран Кровезаменитель. Dextran 40 (низкомолекулярный): Gentran, LMD. Dextran 70 (высокомолекулярный): Gentran; Macro Dex	Кровезаменитель при шоке или угрозе развития шока (по аналогии с альбумином). <i>Дети:</i> максимально 20 мл/кг в 1-й день, затем 10 мл/кг/сут в течение не более 5 дней. <i>Взрослые:</i> 500–1000 мл со скоростью 20–40 мл/мин (максимально — 10 мл/кг/сут в течение 5 дней)	<i>Побочные эффекты:</i> (преимущественно связаны с избыточными дозами) — отек легких, кровотечения из-за нарушения функции тромбоцитов
Декстроамфетамин Стимулятор ЦНС. Международное название, Dexedrine, Adderall. Таблетки: 5, 10 мг. Капсулы длительного действия: 5, 10, 15 мг	Синдром нарушения внимания, нарколепсия и алиментарное ожирение (блокирует обратный захват дофамина и норадреналина в синапсе). <i>Дети 6–12 лет:</i> нарколепсия и синдром нарушения внимания: сначала 5 мг/сут, можно повышать дозу на 5 мг/сут ежедневно до достижения эффекта (максимальная доза — 60 мг/сут). <i>> 12 лет и взрослые:</i> начальная доза 20 мг/сут, ежедневно можно повышать на 10 мг (максимальная доза — 60 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> избегать одновременного применения с ингибиторами МАО. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, тахикардия, сердцебиение, аритмии, бессонница, возбуждение, раздражительность, нервозность, головная боль, депрессия, тремор, усиление тика и двигательных расстройств, мириаза, физическая и психологическая зависимость, анорексия, тошнота, диарея, схваткообразная боль в животе, замедление роста. <i>Контроль:</i> АД, рост, активность ЦНС
Декстрометорфан Противокашлевое средство. Robitussin, международное название. Раствор: 7,5 мг/5 мл. Пастилки: 5 мг	Симптоматическое лечение кашля, особенно при сухом кашле (угнетает кашлевой центр в продолговатом мозге). <i>Дети 2–6 лет:</i> по 2,5–7,5 мг каждые 4–8 ч или препарат длительного действия по 15 мг 2 раза в день (максимально — 30 мг/сут). <i>6–12 лет:</i> по 10–15 мг каждые 4–8 ч или препарат длительного действия по 30 мг 2 раза в день (максимально — 60 мг/сут). <i>> 12 лет и взрослые:</i> 10–30 мг каждые 4–8 ч или препарат длительного действия по 60 мг 2 раза в день (максимально — 120 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> (преимущественно связаны с избыточными дозами) сонливость, головокружение, угнетение дыхания, нечеткость зрения, тошнота, желудочно-кишечные нарушения, запор
Десмопрессина ацетат Аналог вазопрессина. DDAVP, Stimate. Раствор для инъекций: 4 мкг/мл. Капли в нос: 0,1 мг/мл	Несахарный диабет, первичное ночное недержание мочи, кровотечения при разных типах гемофилии (усиливает реабсорбцию воды в почках, дозозависимое повышение содержания фактора VIII и активатора плазминогена). <i>Дети</i> Несахарный диабет <i>3 мес. — 12 лет:</i> внутрь сначала 0,05 мг, затем дозу повышают до получения эффекта; в/в 5 мкг/сут в 1–2 приема. <i>Гемофилия — старше 3 мес.:</i> в/в 0,3 мкг/кг, при необходимости можно повторять, назначают обычно за 30 мин до процедуры. Ночное недержание мочи — <i>старше 6 лет:</i> 20 мкг на ночь. <i>Дети старше 12 лет и взрослые</i> Несахарный диабет Внутрь: по 0,05 мг 2 раза в день, затем дозу повышают до достижения эффекта. В/в, п/к: 2–4 мкг/сут. Интраназально: по 5–40 мкг/сут в 1–3 приема. Гемофилия В/в: 0,3 мкг/кг. Интраназально: при массе тела < 50 кг — 150 мкг, > 50 кг — 300 мкг. Эноурез — <i>внутри:</i> 0,2–0,4 мг на ночь	<i>Предостережение:</i> избегать применения у пациентов с болезнью Виллебранда II типа, с гемофилией А и уровнем фактора VII < 5 % или с гемофилией В. <i>Побочные эффекты:</i> покраснение лица, головная боль, головокружение, повышение АД, гипонатриемия, гипергидратация. <i>Контроль:</i> уровень электролитов в сыворотке крови, осмоляльность плазмы и мочи, диурез, уровень антигена фактора VIII, АЧТВ, активность фактора VII
Дефероксамин мезилат Комплексон. Desferal. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 500 мг	Острая интоксикация или хроническая перегрузка железом (с железом образует комплекс ферроксамин, который выводится почками). <i>Дети</i> Острое отравление железом: в/м: по 90 мг/кг каждые 8 ч; в/в: 15 мг/кг/ч (максимально — 6 г/сут). Хроническая перегрузка железом: в/в: 15 мг/кг/ч (максимально — 12 г/сут); п/к: 20–40 мг/кг/сут в течение 8–12 ч через портативную инфузионную систему. <i>Взрослые:</i> Острое отравление железом: в/м: 1 г сразу, затем по 0,5 г каждые 4 ч (максимально — 6 г/сут); в/в: 15 мг/кг/ч (максимально — 6 г/сут). Хроническая перегрузка железом: в/м: 0,5–1 г/сут; п/к: 1–2 г/сут в течение 8–24 ч	<i>Предостережение:</i> противопоказан пациентам с первичным гемохроматозом. <i>Побочные эффекты:</i> болезненность и уплотнение в месте инъекции, приливы, гипотензия, тахикардия, лихорадка, потеря слуха, нечеткость зрения, катаракта. <i>Контроль:</i> уровень ферритина, железа сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки. При длительном применении — аудиометрия и осмотр офтальмолога

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Диазепам Препарат из группы бензодиазепинов. Международное название, Valium. Таблетки: 2, 5, 10 мг. Раствор для приема внутрь: 5 мг/мл. Раствор для инъекций: 5 мг/мл</p>	<p>Лечение тревоги, панических атак, эпилептического статуса, алкогольного абстинентного синдрома, седация и миорелаксация (усиливает ингибирующее действие ГАМК). <i>Новорожденные и дети:</i> Эпилептический статус: В/в: 0,05–0,3 мг/кг/прям вводят в течение 2–3 мин; можно повторять каждые 30 мин до максимальной дозы 5–10 мг. Ректально: 0,5 мг/кг, затем при необходимости через 10 мин 0,25 мг/кг. Седация: внутрь 0,2–0,3 мг/кг (максимально — 10 мг); в/м, в/в 0,04–0,3 мг/кг (максимально — 0,6 мг/кг/8 ч). <i>Взрослые:</i> Эпилептический статус: в/в по 5–10 мг каждые 30 мин (максимально — 30 мг/8 ч). Лечение беспокойства, а также седация и миорелаксация: в/м, в/в по 2–10 мг 2–4 раза в день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, остановка сердца (при в/в введении), сонливость, атаксия, утомляемость, угнетение сознания, нарушение координации, парадоксальное возбуждение, амнезия, нечеткость зрения, диплопия, потливость, сухость во рту, запор или диарея, повышение или снижение аппетита, икота, физическая и психологическая зависимость. <i>Контроль:</i> необходимо контролировать клинические и токсикологические критерии оценки; доза для достижения эффекта варьирует у каждого пациента</p>
<p>Диазоксид Гипотензивный препарат. Nupersat, раствор для инъекций: 15 мг/мл. Proglucem, суспензия для приема внутрь: 50 мг/мл. Капсулы: 50 мг</p>	<p>Снижение АД в неотложных ситуациях, лечение гиперинсулинемической гипогликемии, обусловленной опухолью островковых клеток или неэпидеоматозом (расслабление гладкой мускулатуры, торможение высвобождения инсулина из поджелудочной железы). Гипертензия: <i>Дети и взрослые:</i> 1–3 мг/кг; можно повторить через 5–15 мин, вводят каждые 4–24 ч. Гиперинсулинемическая гипогликемия: <i>Новорожденные и младенцы:</i> внутрь 8–15 мг/кг/сут в 2–4 приема (лечение начинают с минимальных доз). <i>Дети и взрослые:</i> внутрь 3–8 мг/кг/сут в 2–4 приема (лечение начинают с минимальных доз)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, головокружение, слабость, тошнота, рвота</p>
<p>Дибукани Местный анестетик Nupercainal. Крем: 0,5%. Мазь: 1%</p>	<p>Временное лечение боли и зуда при геморрое и малом раздражении или повреждении кожи (блокирует образование и проведение нервных импульсов). <i>Дети и взрослые:</i> Местно: аккуратно нанести на пораженную область (дети — 7,5 г/сут, взрослые — 30 г/сут). Ректально: ввести с помощью аппликатора утром, вечером и после каждого акта дефекации</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> местное раздражение, контактный дерматит</p>
<p>Дигидротахистерол Аналог витамина D. Nutakerol, международное название. Капсулы: 0,125 мг. Таблетки: 0,125 мг. Раствор: 0,2 мг/мл, 0,2 мг/5 мл</p>	<p>Гипокальциемия на фоне гипопаратиреоза и почечной остеодинтрофии (стимулирует всасывание кальция и фосфатов в кишечнике). <i>Новорожденные:</i> 0,05–0,1 мг/сут. <i>Дети грудного и младшего возраста:</i> 1–5 мг/сут в течение 4 дне, затем 0,5–1,5 мг/сут. <i>Дети старшего возраста и взрослые:</i> 0,75–2,5 мг/сут в течение 4 дней, затем 0,2–1 мг/сут (максимально — 1,5 мг/сут). Почечная остеодинтрофия: 0,1–0,6 мг/сут</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> гиперкальциемия, гиперкальциурия, повышение сывороточного уровня креатинина</p>
<p>Дигоксин Сердечный гликозид. Lanoxin, международное название. Капсулы: 50, 100, 200 мкг. Эликсир: 50 мкг/мл. Таблетки: 125, 250, 500 мкг. Раствор для инъекций: 100, 250 мкг/мл</p>	<p>Систолическая дисфункция и наджелудочковые тахикардии (повышает содержание внутриклеточного кальция путем ингибирования Na⁺,K⁺-АТФазы, угнетение АВ-проводения). <i>Новорожденные:</i> нагрузочная доза — 10–30 мкг/кг в/в, затем назначают поддерживающую дозу — 5–10 мкг/кг/24 ч. <i>1 мес. — 2 года:</i> нагрузочная доза — 30 мкг/кг, затем назначают поддерживающую дозу — 10–15 мкг/кг/сут. <i>2–10 лет:</i> нагрузочная доза — 30 мкг/кг, затем назначают поддерживающую дозу — 5–10 мкг/кг/сут. <i>Дети > 10 лет:</i> нагрузочная доза — 10 мкг/кг, затем назначают поддерживающую дозу — 2–5 мкг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> нагрузочная доза — 10–15 мкг/кг, затем назначают поддерживающую дозу — 0,1–0,5 мг/сут. При угнетении функции почек дозу снижают: при КК 10–50 мл/мин — до 25–75 %; при КК <10 мл/мин — до 10–25 % обычной</p>	<p><i>Предостережение:</i> противопоказан при АВ-блокаде, идиопатическом субаортальном стенозе и констриктивном перикардите. <i>Побочные эффекты:</i> анорексия, тошнота, рвота, диарея, нарушение пищеварения, брадикардия, аритмия, сонливость, депрессия, головокружение, нарушение зрения, диплопия, светобоязнь, ксантопсия (предметы воспринимаются окрашенными в желтый, а иногда зеленый цвет). <i>Контроль:</i> эффективность и токсичность тесно связаны с сывороточной концентрацией, поэтому доза препарата зависит от его содержания в сыворотке крови: терапевтическая — 0,8–2,0 нг/мл; токсическая — >2–2,5 нг/мл. У новорожденных и детей к ложному повышению уровня дигоксина в крови могут приводить дигоксиноподобные иммунные вещества. Для исключения такой ошибки содержание</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
		дигоксина определяют перед началом лечения, а затем полученное значение вычитают из показателей концентрации дигоксина на фоне лечения. Другим методом исключения ошибки служит использование специального фильтра, который задерживает дигоксиноподобные иммунные вещества. Кроме того, определяют уровень дигоксина после стадии распределения (через 6–8 ч после приема) по прошествии 4–6 нед. лечения (состояние стабильной равновесной концентрации) либо при появлении признаков токсичности по данным ЭКГ или клинической картины. Контролируют ЭКГ, электролиты сыворотки крови, кальций и магний. Определяют частоту пульса
Дизопирамид Notрасе. Капсулы: 100, 150 мг	Желудочковые аритмии и предсердные тахикардии (противоаритмическое средство класса Ia, снижает возбудимость миокарда и скорость проведения импульса). <i>Дети:</i> <i>< 1 года:</i> 10–30 мг/кг/сут в 4 приема. <i>1–4 лет:</i> 10–20 мг/кг/сут в 4 приема. <i>4–12 лет:</i> 10–15 мг/кг/сут в 4 приема. <i>12–18 лет:</i> 6–15 мг/кг/сут в 4 приема. <i>Взрослые:</i> 100–200 мг в 4 приема	<i>Предостережение:</i> не назначать при АВ-блокаде II и III степени, усиливает проявления сердечной недостаточности, вызывает задержку мочи, глаукому и провоцирует некоторые виды аритмии. <i>Побочные эффекты:</i> задержка мочи/затрудненное начало мочеиспускания, сухость во рту, утомляемость, недомогание, запор, холестаза, повышение активности печеночных ферментов. <i>Контроль:</i> клиренс креатинина (снижение КК до 30–40 мл/мин требует назначения препарата каждые 8 ч, до 15–30 мл/мин — каждые 12 ч, менее 15 мл/мин — каждые 24 ч). Кроме того, проводят контроль ЭКГ, АД, признаков сердечной недостаточности, а также концентрации препарата в крови: терапевтический уровень при предсердных аритмиях — 2,8–3,2 мкг/мл, при желудочковых аритмиях — 3,3–7,5 мкг/мл
Диклофенак натрия НПВС. Cataflam, таблетки: 50 мг. Voltaren, таблетки: 25, 50, 75 мг. Глазные капли: 0,1%	Легкая и тяжелая, острая и хроническая боль, а также воспаление после оперативного вмешательства по поводу катаракты (ингибирует синтез простагландинов). Внутрь: <i>Дети:</i> 2–3 мг/кг/сут в 2–4 приема. <i>Взрослые:</i> 100–200 мг/сут в 2–4 приема. Глазные капли: по 1 капле в пораженный глаз 4 раза в день в течение 2 нед., начиная через 24 ч после удаления катаракты	<i>Побочные эффекты:</i> головокружение, головная боль, задержка жидкости, нарушение пищеварения, боль в животе, язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функции почек
Дилтиазем Блокатор кальциевых каналов. Cardizem, Dilacor. Таблетки: 30, 60, 90, 120 мг. Капсулы (длительного действия): 60, 90, 120, 180, 240, 300 мг. Раствор для инъекций: 5 мг/мл	Гипертензия и предсердные тахикардии (ингибирует вход ионов кальция через медленные каналы в фазу деполяризации). <i>Дети:</i> внутрь 1,5–2 мг/кг/сут в 3–4 приема. <i>Подростки и взрослые:</i> внутрь 90–480 мг/сут в 3–4 приема в виде таблеток или капсул длительного действия (последние назначают 1–2 раза в день). В/в: нагрузочная доза — 0,25 мг/кг, затем вводят со скоростью 5–15 мг/ч в виде непрерывной инфузии	<i>Предостережение:</i> дилтиазем — ингибитор печеночных ферментов, который может вызывать накопление и токсическое действие одновременно принимаемых препаратов. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, периферические отеки, АВ-блокада, головокружение, тошнота, рвота
Дименгидрилат Антигистаминный препарат. Dramamine, международное название. Капсулы: 50 мг. Раствор для инъекций: 50 мг/мл. Таблетки: 50 мг	Тошнота, рвота и головокружение, связанные с укачиванием (конкурирует с гистамином за связывание с H ₁ -рецепторами). <i>Дети:</i> <i>2–5 лет:</i> по 12,5–25 мг каждые 6–8 ч (максимально — 75 мг/сут). <i>6–12 лет:</i> по 25–50 мг каждые 6–8 ч (максимально — 150 мг/сут). <i>Взрослые:</i> по 50–100 мг каждые 4–6 ч (максимально — 400 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, тахикардия

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Димеркапрол BAL. Раствор для инъекций: 100 мг/мл	Антидот при отравлении солями золота, мышьяка; назначается в комплексе с кальций-динатриевой солью ЭДТА при отравлении свинцом (образует с тяжелыми металлами нетоксичные стабильные соединения). <i>Дети и взрослые:</i> Легкое отравление мышьяком и золотом: по 2,5 мг/кг в/м каждые 6 ч в течение 2 дней, на 3-й день — каждые 12 ч, затем 1 раз в день в течение 10 дней. Тяжелое отравление мышьяком и золотом: по 3 мг/кг каждые 4 ч в течение 2 дней, на 3-й день — каждые 6 ч, затем 2 раза в день в течение 10 дней. Отравление свинцом: нагрузочная доза — 5 мг/кг, затем по 2,5 мг/кг 1–2 раза в день в течение 10 дней. Легкой степени: нагрузочная доза — 4 мг/кг, затем по 3 мг/кг каждые 4 ч в течение 2–7 дней. Тяжелой степени: по 4 мг/кг каждые 4 ч в течение 2–7 дней	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, тахикардия, судороги, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, нервозность, блефароспазм, нефротоксичность. <i>Контроль:</i> уровень тяжелых металлов; рН мочи должна поддерживаться в щелочном диапазоне
Дифенгидрамин Benadryl, международное название. Капсулы или таблетки: 25, 50 мг. Раствор для инъекций: 10, 50 мг/мл. Сироп или эликсир: 12,5 мг/5 мл. Крем или лосьон: 1%	Антигистаминное средство (конкурентный ингибитор H ₁ -рецепторов). <i>Дети:</i> 5 мг/кг/сут в 4 приема по потребности (в/м, в/в или внутрь), максимально — 300 мг/сут. <i>Взрослые:</i> по 10–50 мг каждые 4 ч по потребности (максимально — 400 мг/сут). <i>Местно:</i> наносить 3–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, сонливость, парадоксальное возбуждение, повышение вязкости бронхиального секрета, сухость во рту
Дифеноксилат и атропин Lomotil. Таблетки, раствор для приема внутрь	Противодарейное средство (дифеноксилат ингибирует избыточную моторику ЖКТ, атропин предотвращает развитие лекарственной зависимости). <i>Дети:</i> 2–5 лет: по 4 мл (2 мг дифеноксилата) 3 раза в день. 5–8 лет: по 4 мл 4 раза в день. 8–12 лет: по 4 мл 5 раз в день. <i>Взрослые:</i> 15–20 мг/сут в 3–4 приема	<i>Побочные эффекты:</i> нервозность, головокружение, сонливость, головная боль, сухость во рту, задержка мочи, нарушение зрения, паралитическая кишечная непроходимость
Дицикломин Холинолитическое средство. Antispas, Bentyl, международное название. Капсулы: 10, 20 мг. Таблетки: 20 мг. Сироп: 10 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 10 мг/мл	Функциональные нарушения моторики ЖКТ, например синдром раздраженной кишки (блокирует действие ацетилхолина). <i>Младенцы старше 6 мес.:</i> внутрь по 5 мг 3–4 раза в день. <i>Дети:</i> по 10 мг 3–4 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 40 мг 4 раза в день (начинают с 1/2 дозы, постепенно увеличивая ее); назначают в/м по 20 мг 4 раза в день. <i>Предостережение:</i> избегать назначения при закрытоугольной глаукоме, кишечной непроходимости, обструкции мочевых путей и миастении	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сердцебиение, нервозность, раздражительность, угнетение сознания, мышечная гипотония, нечеткость зрения, светобоязнь, задержка мочи, тошнота, рвота, запор, сухость во рту, крапивница, зуд
Добутамин Dobutrex. Раствор для инъекций	Гипотензия (стимулирует β ₁ -адренорецепторы). <i>Новорожденные:</i> 2–20 мкг/кг/мин. <i>Дети и взрослые:</i> 2,5–40 мкг/кг/мин в виде непрерывной инфузии	<i>Предостережение:</i> избегать назначения пациентам с идиопатическим субаортальным стенозом, фибрилляцией предсердий, трепетанием предсердий, аллергией к сульфитам. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, эктопические экстрасистолы, стенокардия, сердцебиение, тахикардии, ощущение покалывания, парестезии, судороги ног
Доксакурий Nuromax. Раствор для инъекций: 1 мг/мл	Паралич скелетной мускулатуры (блокада нервно-мышечной передачи путем конкурентного связывания с ацетилхолиновыми рецепторами нервно-мышечных синапсов). <i>Дети 2–12 лет:</i> начинают с 30–50 мкг/кг, затем — по 5–10 мкг/кг каждые 1–2 ч. <i>Взрослые:</i> начинают с 50 мкг/кг, затем — по 5–10 мкг/кг каждые 1–2 ч	<i>Побочные эффекты:</i> слабость скелетной мускулатуры, гипотензия. <i>Контроль:</i> электрическая стимуляция периферического нерва
Доксапрам Dopram. Раствор для инъекций: 20 мг/мл	Апноэ у новорожденных при неэффективности метилксантинов (стимулятор дыхания и ЦНС). <i>Новорожденные:</i> начинают с 2,5–3 мг/кг, затем переходят к инфузии в дозе 1 мг/кг/ч (максимально — 2,5 мг/кг/ч). <i>Предостережение:</i> содержит бензиловый спирт (рекомендуемая доза — 5,4–27 мг/кг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, тахикардия, аритмии, стимуляция ЦНС, раздражительность, судороги, гипертермия, рвота, увеличение объема остаточного содержимого желудка, гипергликемия

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Доксепин Adapin, Sinequan. Трициклический антидепрессант. Капсулы: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг. Концентрат для приема внутрь: 10 мг/мл. Крем: 5%	Лечение депрессии, обезболивание при невропатической боли (повышает концентрацию в синапсах серотонина и норадреналина). <i>Дети:</i> 1–3 мг/кг/сут. <i>Подростки:</i> начинают с 25–50 мг/сут, максимальная доза — 100 мг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 30–150 мг/сут, максимальная доза — 300 мг/сут (однократная максимальная доза — 150 мг)	<i>Предостережение:</i> противопоказан при закрытоугольной глаукоме. <i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, запор, повышение аппетита, увеличение массы тела, задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, нечеткость зрения, гипотензия, аритмии. <i>Контроль:</i> ЭКГ, концентрации доксепина: терапевтическая — 30–150 нг/мл, токсическая — более 500 нг/мл
Доксорубин гидрохлорид Adriamycin, Rubex. Раствор для инъекций: 2 мг/мл. Порошок для приготовления раствора для инъекций	Противоопухолевое средство, применяемое при различных опухолях (ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети:</i> 35–75 мг/м ² /прием, повторяют каждый 21 день; или 20–30 мг/м ² , повторяют каждую неделю; или 60–90 мг/м ² в виде непрерывной инфузии в течение 96 ч, повторяют каждые 3–4 нед. <i>Взрослые:</i> по 60–75 мг/м ² каждый 21 день. При заболеваниях печени: показано снижение дозы. Если уровень билирубина повышается в 1,2–3 раза по сравнению с нормой, дозу снижают на 50%; если уровень билирубина повышается более чем в 3 раза, дозу снижают на 75%	<i>Предостережение:</i> противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью, кардиомиопатией; следует соблюдать осторожность при общей дозе 550 мг/м ² (400 мг/м ² в случае предварительного или одновременного назначения даунорубина, идарубина, митоксантрона, циклофосфамида либо при облучении области сердца). <i>Побочные эффекты:</i> кардиотоксичность, алоpecia, гиперпигментация ногтевого ложа, гиперурикемия, стоматит, эзофагит, поражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, тромбоцитопения (начало — через 7 дней, минимальный уровень тромбоцитов — 10–14 дней, восстановление — 21–28 дней), слезотечение, некроз тканей при подкожном введении, флебит
Докузат Colace, Surfak, международное название. Капсулы, раствор, сироп (можно комбинировать с касантролом)	Размягчающее слабительное (снижает поверхностное натяжение на границе раздела жира в стуле). <i>< 3 лет:</i> 10–40 мг/сут в 1–4 приема. <i>3–6 лет:</i> 20–60 мг/сут в 1–4 приема. <i>6–12 лет:</i> 40–150 мг/сут. <i>> 12 лет и взрослые:</i> 50–400 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> диарея, схваткообразная боль в животе
Доласетрон мезилат Anzemet Таблетки: 50, 100 мг. Раствор для инъекций	Профилактика и лечение тошноты и рвоты после оперативного вмешательства, а также после химиотерапии (антагонист 5-HT ₃ -рецепторов). <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> в/в, внутрь 1,8 мг/кг (максимально — 100 мг) однократно за 30 мин перед химиотерапией; 0,35 мг/кг (максимально — 12,5 мг) за 15 мин перед прекращением анестезии для лечения послеоперационной рвоты	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, головная боль, тахикардия, головокружение
Дорназа-α Pulmozyme. Раствор для ингаляционного введения: 1 мг/мл	Лечение муковисцидоза, улучшение функции легких (представляет собой фермент ДНК, который снижает вязкость слизи). <i>Новорожденные, дети и взрослые:</i> по 2,5 мл 1–2 раза в день, ингалируют с помощью компрессора Pulmo-Aide или Pari-Proneb	<i>Побочные эффекты:</i> фарингит, изменение голоса, кашель, ринит, кровохарканье
Дофамин Intropin. Раствор для инъекций	Гипотензия и шок (стимулирует дофаминовые и адренорецепторы). <i>Новорожденные, дети и взрослые:</i> 1–20 мкг/кг/мин; скорость в/в инфузии (мл/ч) = 6 × масса тела (кг) × желаемая доза (мкг/кг/мин)/мг препарата в 100 мл раствора для в/в введения	<i>Предостережение:</i> содержит сульфиты. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, эктопические экстрасистолы, желудочковые аритмии, некроз тканей при подкожном введении, сосудосуживающее действие, гангрена конечностей, стимуляция диуреза (в дозе менее 5 мкг/кг/мин), олигурия (в дозе > 10 мкг/кг/мин)
Дронабиол, тетрагидрокаинабиол Marinol. Капсулы: 2,5, 5, 10 мг	Противорвотное средство, применяется при химиотерапии опухолей (ингибирует рвотный центр). <i>Дети и взрослые:</i> по 5 мг/м ² каждые 2–4 ч, начиная за 1–3 ч до химиотерапии (максимально — 15 мг/м ² /прием)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, затруднение концентрации, эмоциональная лабильность, галлюцинации. <i>Контроль:</i> необходимо исключить вероятность злоупотребления

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Дроперидол Inapsine. Раствор для инъекций: 2,5 мг/мл	Противорвотное средство, нейрелептик (влияет на действие дофамина в ЦНС, обладает способностью блокировать α -адренорецепторы). <i>Дети 2–12 лет:</i> в/в, в/м по 0,05–0,06 мг/кг каждые 4–6 ч по потребности для лечения рвоты. <i>Взрослые:</i> в/в, в/м по 2,5–5 мг каждые 3–4 ч по потребности	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, экстрапирамидные реакции, угнетение сознания, потеря памяти
Железо Комплекс декстран-железо (для инъекций). Сульфат железа, глюконат железа и т. д. (для приема внутрь)	Железodefицитная, гипохромная, микроцитарная анемия (заместительная терапия). Раствор для инъекций в/м, в/в: За 1 час до начала введения комплекса декстран-железо назначают пробную дозу 0,25–0,5 мл. Дозу комплекса декстран-железо рассчитывают по следующей формуле: Доза (мл/кг) = Гемоглобин (нормальный – имеющийся) \times 0,0476 + 1 мл/5 кг. Максимальные дозы: < 5 кг – 25 мг; 5–10 кг – 50 мг; > 10 кг – 100 мг. Внутрь (мг железа): <i>Дети:</i> Профилактика: 1–2 мг/кг/сут. Дефицит железа: 3–6 мг/кг/сут в 1–3 приема. <i>Взрослые:</i> Профилактика: 60 мг/сут. Дефицит железа: 60 мг 2–4 раза в сутки	<i>Побочные эффекты:</i> при приеме внутрь – раздражение ЖКТ, тошнота, запор, темный стул; при в/в, в/м введении – гипотензия, приливы, головокружение, лихорадка, головная боль, металлический привкус во рту, артралгия, анафилактический шок. <i>Контроль:</i> уровень гемоглобина (в норме при массе тела до 15 кг – 12 мг%; > 15 кг – 14,8 мг%), уровень ретикулоцитов, ферритин сыворотки крови
Жировая эмульсия Intralipid, Liposyn. Раствор для инъекций: 10, 20%	Источник незаменимых жирных кислот (используется при парентеральном питании). <i>Недоношенные новорожденные:</i> начинают в дозе 0,5 г/кг/сут. при переносимости дозу повышают на 0,5 г/кг/сут до 3 г/кг/сут. <i>Младенцы и дети:</i> начинают с 0,5–1 г/кг/сут, при условии переносимости повышают дозу на 0,5 г/кг/сут до максимальной 3–4 г/кг/сут. <i>Подростки и взрослые:</i> 1 г/кг/сут, при переносимости дозу повышают до 2,5 г/кг/сут	<i>Предостережение:</i> на долю жиров не должно приходиться более 60 % калорийности суточного рациона. Противопоказана пациентам с выраженной аллергией на яйца и соевые бобы. <i>Побочные эффекты:</i> гиперлипидемия, гепатомегалия, одышка и гипоксемия развиваются при слишком быстром введении препарата либо при назначении избыточных доз. <i>Контроль:</i> уровень триглицеридов сыворотки крови
Зафирлукаст Accolate. Таблетки: 20 мг	Антагонист лейкотриенов D4 и E4; ингибирует действие медленно реагирующей субстанции анафилаксии на гладкие миоциты бронхов. Не применяется для купирования острого бронхоспазма, хотя во время приступов это лечение может быть продолжено. <i>Дети 7–11 лет:</i> 20 мг/сут внутрь в 2 приема. <i>Подростки и взрослые:</i> 40 мг/сут внутрь в 2 приема. Препарат назначают за 1 ч до или 2 ч после еды	<i>Предостережение:</i> основываясь на механизме действия этого препарата можно заключить, что его применение оправдано только для профилактики, но не купирования приступов бронхоспазма. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, тошнота, диспепсия, повышение активности печеночных ферментов. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> блокирует изоферменты печенки CYP2C9 и 3A4; взаимодействует с макролидами, теофиллином, карбамазепином, терфенадином, астемизолом
Зилеутон Zuilo. Таблетки: 600 мг	Ингибитор 5-липоксигеназы – ключевого фермента образования лейкотриенов LTC1, LTD1 и LTE1. Не применяется для купирования острого бронхоспазма, хотя во время приступов это лечение может быть продолжено. <i>Подростки и взрослые:</i> 2400 мг/сут внутрь в 3 приема	<i>Предостережение:</i> основываясь на механизме действия этого препарата можно заключить, что его применение оправдано только для профилактики, но не купирования приступов бронхоспазма. <i>Побочные эффекты:</i> боль в груди, головная боль, тошнота, диспепсия, повышение активности печеночных ферментов. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> макролиды, теофиллин, пропранолол, варфарин, терфенадином, астемизол
Зонисамид Zonisepan. Желатиновые капсулы: 100 мг	Заболевания, сопровождающиеся судорогами. Механизм действия не ясен. <i>Дети:</i> начинают с 2–4 мг/кг/сут; затем повышают дозу на 2–5 мг/кг/сут каждые 2–4 дня до развития ответа, обычно – до 4–20 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 100 мг/сут; можно увеличивать дозу на 100 мг/сут каждые 2 нед. до максимальной дозы 600 мг/сут	<i>Предостережение:</i> предрасполагает к снижению потоотделения и гипертермии у детей. К наиболее распространенным побочным эффектам относят сонливость, сыпь и отложение мочевых камней

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Ибупрофен Международное название. Суспензия: 100 мг/5 мл. Таблетки: 200, 300, 400, 600, 800 мг	Боль, лихорадка, ревматоидный артрит (НПВС, ингибирует синтез простагландина). <i>Дети:</i> Боль, лихорадка: по 5–10 мг/кг каждые 6–8 ч. Ювенильный ревматоидный артрит: по 30–50 мг/кг/сут в 4 приема. <i>Взрослые:</i> по 400–800 мг 3–4 раза в день (максимально — 3,2 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> схваткообразная боль в животе, изжога, тошнота, кровотечение и перфорация полых органов ЖКТ, задержка жидкости, периферические отеки, гипертензия, тахикардия, острая почечная недостаточность
Идарубин Idamycin. Раствор для инъекций	Полихимиотерапия острого миелобластного и лимфобластного лейкоза (ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети:</i> острый лимфобластный лейкоз: 10–12 мг/м ² в/в 1 раз в день в течение 3 дней на цикл лечения. <i>Взрослые:</i> острый миелобластный лейкоз: 8–12 мг/м ² в/в 1 раз в день в течение 3 дней на цикл лечения	<i>Побочные эффекты:</i> головная боль, инфекции, кровотечения, поражение слизистых оболочек, стоматит, алоpecia, сыпь, крапивница, тошнота, рвота, диарея, лейкопения (минимальный уровень лейкоцитов — 8–19 дней), тромбоцитопения (минимальный уровень тромбоцитов — 10–15 дней), кардиотоксичность (аритмии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, изменения ЭКГ). <i>Контроль:</i> максимальная общая доза, которую можно получить в течение жизни, составляет 137,5 мг/м ² . При выраженном поражении слизистых оболочек или повышении уровня креатинина > 2 мг/дл дозу снижают на 25%; при повышении билирубина > 2,5 мг/дл дозу снижают на 50%, при повышении билирубина > 5 мг/дл не применяют
Изопротеренол Международное название. Раствор для инъекций, таблетки для приема под язык, раствор для ингаляций, ингалятор-дозатор	Бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, желудочковые аритмии на фоне АВ-блокады или низкого сердечного выброса (стимулирует β ₁ - и β ₂ -адренорецепторы). <i>Новорожденные, дети грудного и старшего возраста:</i> в/в инфузия со скоростью 0,05–2 мкг/кг/мин. <i>Дети:</i> ингалятор дозатор — по 1–2 вдоха каждые 4 ч по потребности; раствор для ингаляций — 0,01 мл 1% раствора; таблетки для приема под язык — по 5–10 мг каждые 3–4 ч (максимально — 30 мг/сут). <i>Взрослые:</i> ингалятор дозатор — по 1–2 вдоха 4–6 раз в сутки; раствор для ингаляций — 0,25–0,5 мл 1% раствора; таблетки для приема под язык — по 10–20 мг каждые 3–4 ч (максимально — 60 мг/сут); в/в инфузия — 2–20 мкг/мин	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сердцебиение, боль в груди, нервозность, беспокойство, головная боль, бессонница, тремор, поражение ЖКТ, тошнота, парадоксальный бронхоспазм
Изоэтарин Международное название. Инагалятор-дозатор, раствор для ингаляций	Бронходилататор (агониста β-адренорецепторов). <i>Дети:</i> ингаляция 0,01 мл/кг 1% раствора. <i>Взрослые:</i> ингаляция 0,5–1 мл 0,5–1% раствора; ингалятор дозатор: 1–2 вдоха каждые 4 ч по потребности	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, головная боль, тремор, возбуждение, беспокойство, тошнота
Имипрамин Tofranil, международное название. Раствор для инъекций, капсулы, таблетки	Депрессия, энурез, боль (трициклический антидепрессант, повышает концентрацию в синапсах норадреналина и серотонина). <i>Дети:</i> Депрессия: начинают с 1,5 мг/кг/сут; можно повышать дозу на 1 мг/кг/сут каждые 3–4 дня (максимально — 5 мг/кг/сут). Энурез: старше 6 лет — 10–25 мг на ночь. Боль при онкологических заболеваниях: 0,2–0,4 мг/кг на ночь; дозу можно повышать на 50% каждые 3–4 дня (максимально — 3 мг/кг). <i>Подростки:</i> внутрь начинают с 25–50 мг/сут; можно постепенно повышать дозу до максимальной 200 мг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь по 25 мг 3–4 раза в день; можно постепенно повышать дозу до максимальной 300 мг/сут; в/м начинают в дозе 100 мг/сут в несколько приемов	<i>Побочные эффекты:</i> аритмии, постуральная гипотензия, сонливость, седативный эффект, спутанность сознания, головная боль, сухость во рту, запор, задержка мочи, повышение активности печеночных ферментов. <i>Контроль:</i> концентрация имипрамина (терапевтическая (имипрамин и дезипрамин) — 150–250 нг/мл, токсическая — > 1000 нг/мл)
Иммуноглобулин для в/в введения Gamimune, Sandoglobulin, международное название. Раствор для инъекций	Иммунодефицит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, острые бактериальные и вирусные инфекции у пациентов с иммунодефицитом или нейтропенией, болезнь Кавасаки, синдром Гийена-Барре, демиелинизирующая полиневропатия (заместительная терапия или воздействие на Fc-рецепторы ретикулоэндотелиальной системы при аутоиммунных заболеваниях). <i>Новорожденные:</i> 500–750 мг/кг однократно.	<i>Предостережения:</i> дозу рассчитывают на идеальную (а не общую) массу тела. <i>Побочные эффекты:</i> приливы, тахикардия, озноб, тошнота, одышка, лихорадка, аллергические реакции, головная боль, асептический менингит

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
	<p><i>Дети и взрослые:</i> Иммунодефицит: по 100–400 мг/кг каждые 2–4 нед. Хронический лимфолейкоз: по 400 мг/кг каждые 3 нед. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: 1000 мг/кг/прием в течение 2–5 последовательных дней, затем каждые 3–6 нед. Болезнь Кавасаки: 2 г/кг однократно. ЦМВ-инфекция: по 500 мг/кг через день, всего 7 доз. Тяжелая системная инфекция: 500–1000 мг/кг/нед. Полиневропатия: 1 г/кг/сут в течение 2 последовательных дней ежемесячно</p>	
<p>Индометацин Indocin, международное название (формы для приема внутрь). Капсулы: 25, 50 мг. Суспензия: 25 мг/5 мл. Раствор для инъекций</p>	<p>Закрытие открытого артериального протока у новорожденных, лечение ревматоидных заболеваний, острого подагрического артрита, боли (НПВС, ингибирование синтеза простагландинов), наследственной гипокалиемической тубулопатии, сопровождающейся потерей солей. <i>Новорожденные:</i> в/в по 0,10–0,25 мг/кг 2 раза в день, всего 3–6 доз. Воспалительные ревматоидные заболевания: <i>Дети:</i> 1–2 мг/кг/сут в 2–4 приема (максимально — 4 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> по 25–50 мг 2–3 раза в день (максимально — 200 мг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать назначения недоношенным новорожденным с некротическим энтероколитом, нарушением функций почек и активным кровотечением, а также всем пациентам с желудочно-кишечным кровотечением. <i>Побочные эффекты:</i> спутанное сознание, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение, язвы, перфорация полых органов ЖКТ, угнетение костного мозга, нарушение агрегации тромбоцитов, олигурия, почечная недостаточность, гипертензия, периферические отеки, гиперкалиемия. <i>Контроль:</i> концентрация индометацина (при закрытом артериальном протоке); терапевтическая — 1–3 мкг/мл</p>
<p>Инсулин <i>Короткого действия:</i> Lispro, Regular, Semilente; <i>средней длительности действия:</i> NPH, Lente; <i>длительного действия:</i> Ultralente; <i>комбинированные препараты</i> (например, Novolin 70/30, содержит Lente 70 ЕД, Regular 30 ЕД). Humulin, Novolin (человеческий инсулин, предпочтительная форма); бычий инсулин, свиной инсулин. Раствор для инъекций</p>	<p>Диабет типов 1 и 2 при невозможности адекватного контроля уровня глюкозы крови с помощью пероральных гипогликемизирующих препаратов (заместительная терапия). <i>Новорожденные:</i> инсулин короткого действия по 0,01–0,1 ЕД/кг/ч в виде непрерывной инфузии или п/к по 0,1–0,2 ЕД/кг каждые 6–12 ч. <i>Дети и взрослые:</i> 0,5–1 ЕД/кг/сут. Дозу корректируют на основании уровня глюкозы крови и результатов оценки гликолизированного гемоглобина A_{1c}. <i>Подростки (во время пубертатного ускорения роста):</i> 0,8–1,2 ЕД/кг/сут. Диабетический кетоацидоз: в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 0,1 ЕД/кг/ч с коррекцией дозы на основании уровня глюкозы. Гиперкалиемия: сначала пытаются корректировать назначением глюконата кальция и раствора соды, затем вводят 50% глюкозу в дозе 0,5–1 мл/кг и инсулин короткого действия по 1 ЕД на 4–5 г глюкозы</p>	<p><i>Предостережение:</i> контроль применения препаратов, которые повышают или снижают эффект инсулина; после подбора адекватной дозы инсулина не следует изменять тип инсулина и изготовителя, так как это приводит к необходимости повторного подбора дозы. Первичное лечение следует по возможности начинать с человеческого инсулина. <i>Побочные эффекты:</i> гипогликемия (соответствующие симптомы — головокружение, мышечная слабость, парестезии, онемение рта, утомляемость, угнетение сознания, голод, тошнота, нарушения зрения), гипокалиемия. <i>Контроль:</i> уровень глюкозы крови (обучить пациента контролировать уровень глюкозы в домашних условиях и корректировать дозу инсулина), гемоглобин A_{1c}, глюкоза мочи, кетоновые тела</p>
<p>Интерферон-α-2a Roferon-A. Раствор для инъекций</p>	<p>Капиллярная гемангиома и капиллярный гемангиоматоз легких (ингибирует клеточный рост, нарушает клеточную дифференцировку). <i>Новорожденные и дети:</i> п/к 1–3 млн ЕД/м²/сут. <i>Взрослые:</i> однократно 3–20 млн ЕД/м²/сут до 3 раз в неделю в зависимости от показаний</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, аритмии, гипотензия, периферические отеки, угнетение ЦНС, спутанное сознание, утомляемость, головокружение, гриппоподобные симптомы (начинаются через 2–6 ч после приема препарата и длятся в течение 24 ч)</p>
<p>Ипратропий Atrovent. Раствор для ингаляций: 0,02%. Ингалятор-дозатор: 18 мкг/нажатие. Дозированный аэрозоль для интраназального введения: 0,3, 0,6%</p>	<p>Бронходилататор, лечение ринита (холинолитик). <i>Новорожденные:</i> ингаляционно в дозе 100 мкг/прием или ингалятор-дозатор по 1–2 вдоха 3–4 раза в день. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> ингаляционно в дозе 125–250 мкг или ингалятор-дозатор по 1–2 вдоха 3–6 раз в сутки. <i>Взрослые:</i> ингаляционно в дозе 500 мкг или ингалятор-дозатор по 2 вдоха 3–4 раза в день. Дозированный аэрозоль для интраназального введения при рините: по 1–2 впрыска в каждую ноздрю 2–3 раза в день</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> сухость во рту, нервозность, головокружение, головная боль, нечеткое зрение, задержка мочи</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)																								
Ифосфамид Ifex. Раствор для инъекций	Химиотерапия рака (алкилирующий препарат). <i>Дети:</i> в/в 1200–1800 мг/м ² /сут в течение 5 дней каждые 21–28 дней; или 5 г/м ² в виде однократной в/в инфузии. <i>Взрослые:</i> 700–2000 мг/м ² /сут в течение 5 дней каждые 21–28 дней; или 5 г/м ² в виде однократной в/в инфузии	<i>Побочные эффекты:</i> алоpecia, тошнота, рвота, стоматит, геморрагический цистит (для профилактики этого побочного эффекта назначают месну), гематурия, поражение почек, спутанное сознание, галлюцинации, кома, полиневропатия, депрессивный психоз, повышение активности печеночных ферментов, угнетение кроветворения (начало — через 7 дней после приема препарата, минимальный уровень форменных элементов — через 10–14 дней), пневмосклероз, заложенность носа, кардиотоксичность																								
Калфактант Infasurf. Суспензия для интратрахеального введения сурфактанта легких телят (35 мг фосфолипидов, 0,65 мг белков, 0,26 мг СР-В/мл)	Профилактика и лечение болезни гиалиновых мембран, лечение стойкой легочной гипертензии. <i>Новорожденные:</i> 3 мл/кг/прием 1–4 раза каждые 12 ч. <i>Дети и взрослые:</i> Не показано	<i>Предостережение:</i> тщательно контролировать параметры ИВЛ, может потребоваться срочный перевод на самостоятельное дыхание в течение нескольких минут после введения препарата. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, обструкция дыхательных путей, цианоз																								
Кальцитриол Аналог витамина D; 1,25-дигидрокси-холекальциферол, жирорастворимый витамин. Calcijex, Rocaltrol. Капсулы: 0,25, 0,5 мкг. Раствор для инъекций: 1 мкг/мл (1 мл); 2 мкг/мл (1 мл)	Лечение гипокальциемии и метаболического поражения костей, снижение повышенного уровня ПТГ, снижение тяжести псоритических поражений (регуляция гомеостаза кальция в сыворотке крови и повышение всасывания кальция). <i>Недоношенные новорожденные</i> (с гипокальциемией): 0,05 мкг/кг/сут в/в или 1 мкг/сут внутрь. <i>Дети:</i> 0,01–0,08 мкг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 0,25–1 мкг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гиперкальциемия, токсическое действие витамина D																								
Кальцифедиол 25-гидроксихолекальциферол; 25-гидроксивитамин D ₃ ; аналог витамина D. Calderol. Капсулы: 20, 50 мкг	Метаболическое поражение костей на фоне хронической почечной недостаточности (регулирует кальциевый гомеостаз, выступая в роли аналога витамина D). <i>Новорожденные:</i> 5–7 мкг/кг/сут. <i>Дети и взрослые:</i> 20–100 мкг/кг ежедневно или через день; дозу подбирают для достижения нормального уровня кальция и фосфатов	<i>Предостережение:</i> избегать назначения при гиперкальциемии, гипервитаминозе витамина D, нарушениях всасывания. Во время использования убедиться в адекватном поступлении кальция. <i>Побочные эффекты:</i> гиперкальциемия, желудочно-кишечные нарушения																								
Кальция глюбионат Neo-Calglucon. Сироп: 1,8 г/мл [115 мг/5 мл] (480 мл) (1,2 мэкв кальция/мл)	Кальциевая соль, препарат для восполнения электролитов, для приема внутрь.																									
Кальция соли (для приема внутрь и в/в введения). Карбонат кальция. В скобках указано количество элементарного кальция. Alka-Mints, Cal-Plus, Mylanta, Os-Cal, Turn. Капсулы: 1500 мг (600 мг). Жидкая форма: 1000 мг/5 мл (360 мг). Остановка кровообращения Пастилки: 600 мг (240 мг). Порошок: 6,5 г/пакетик (2,6 г). Суспензия для приема внутрь: 1250 мг/5 мл (500 мг). Таблетки: 650 мг (260 мг), 1500 мг (600 мг). Жевательные таблетки	Антацид; кальциевая соль; препарат для восполнения электролитов, для приема внутрь. Гипокальциемическая тетания, нарушение функции сердца на фоне гиперкалиемии (нормализует функцию нервов и мускулатуры). Гипокальциемическая тетания <i>Новорожденные:</i> 2,4 мэкв/кг/сут дробно (если тетания развилась после трансфузии цитратной крови, то на 1 дл крови вводят 0,45 мэкв кальция). <i>Дети:</i> 10 мг/кг в течение 5–10 мин (можно повторять через 6–8 ч), максимальная доза — 200 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 4,5–16 мэкв, возможно повторное введение до развития ответа. Нарушение функции сердца на фоне гиперкалиемии <i>Младенцы и дети:</i> 20 мг/кг в/в, можно повторить через 10 мин. <i>Взрослые:</i> 2–4 мг/кг, повторяют через каждые 10 мин по потребности	<i>Предостережение:</i> убедиться в точном в/в введении для профилактики тяжелого мышечного некроза, брадикардии. <i>Побочные эффекты:</i> запор, гиперкальциемия, синдром Берне-Гта (молочно-щелочной синдром). <i>Контроль:</i> непрерывное ЭКГ, уровень кальция, калия и магния в крови Содержание солей кальция <table data-bbox="1182 1105 1659 1328"> <thead> <tr> <th>Соль</th> <th>Кальций (мг)/соль (г)</th> <th>Кальций (мэкв)/соль (г)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кальция карбонат</td> <td>400</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Кальция хлорид</td> <td>270</td> <td>13,5</td> </tr> <tr> <td>Кальция глюбионат</td> <td>64</td> <td>3,2</td> </tr> <tr> <td>Кальция глюцептат</td> <td>82</td> <td>4,1</td> </tr> <tr> <td>Кальция глюконат</td> <td>90</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>Кальция лактат</td> <td>130</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>Кальция фосфат</td> <td>390</td> <td>19,3</td> </tr> </tbody> </table>	Соль	Кальций (мг)/соль (г)	Кальций (мэкв)/соль (г)	Кальция карбонат	400	20	Кальция хлорид	270	13,5	Кальция глюбионат	64	3,2	Кальция глюцептат	82	4,1	Кальция глюконат	90	4,5	Кальция лактат	130	6,5	Кальция фосфат	390	19,3
Соль	Кальций (мг)/соль (г)	Кальций (мэкв)/соль (г)																								
Кальция карбонат	400	20																								
Кальция хлорид	270	13,5																								
Кальция глюбионат	64	3,2																								
Кальция глюцептат	82	4,1																								
Кальция глюконат	90	4,5																								
Кальция лактат	130	6,5																								
Кальция фосфат	390	19,3																								

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Кальция хлорид Кальциевая соль, препарат для восполнения электролитов, для парентерального введения. Cal Plus. В квадратных скобках указано количество элементарного кальция. Раствор для инъекций: 10% = 100 мг/мл [27,2 мг/мл] (10 мл) (1,4 мэкв кальция/мл)	Профилактика и лечение гипокальциемии, облегчение при изжоге (источник кальция и нейтрализация кислоты). <i>Дети:</i> < 6 мес.: 400 мг/сут. 6–12 мес.: 600 мг/сут. 1–5 лет: 800 мг/сут. 6–10 лет: 800–1200 мг/сут. > 10 лет и взрослые: 1000–1500 мг/сут	
Каолин и пектин Международное название. Суспензия для приема внутрь	Неосложненная диарея (адсорбент). <i>Дети:</i> 3–6 лет: 15–30 мл/прием. 6–12 лет: 30–60 мл/прием. > 12 лет: 60–120 мл/прием	<i>Предостережение:</i> некоторые препараты содержат субсалицилат висмута и могут вызывать кровотечения. Препарат не назначают при дизентерии и диарее на фоне токсикоинфекции
Капсаицин Анальгетик, для местного нанесения на кожу. R-Gel, Zostrix-HP Topical, Zostrix Topical. Крем: 0,025% (45, 90 г); 0,075% (30, 60 г). Гель: 0,025% (15, 30 мл)	Местное лечение боли, связанной с постгерпетической невралгией, остеоартритом, диабетической невропатией, ревматоидным артритом и оперативными вмешательствами (стимулирует высвобождение субстанции P в периферических нервах и предотвращает ее накопление). <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> наносить на пораженную область не реже 3–4 раз в день	<i>Побочные эффекты:</i> местный зуд, покалывание, жжение, покраснение
Каптоприл Ингибитор АПФ, гипотензивное средство. Capoten. Таблетки: 12,5; 25; 50; 100 мг	Гипертензия и сердечная недостаточность (ингибитор АПФ). <i>Недоношенные новорожденные:</i> по 0,01 мг/кг 2–4 раза в день. <i>Новорожденные:</i> сначала по 0,05–0,1 мг/кг 2–4 раза в день, затем дозу повышают до достижения желаемого эффекта (максимально — по 0,5 мг/кг 1–4 раза в день). <i>Младенцы:</i> сначала 0,15–0,3 мг/кг/прием; затем дозу повышают до достижения желаемого эффекта (максимально — 6 мг/кг/сут в 1–4 приема). <i>Дети:</i> сначала 0,3–0,5 мг/кг/прием, затем дозу повышают до достижения желаемого эффекта (максимально — 6 мг/кг/сут в 2–4 приема). <i>Дети старшего возраста:</i> сначала по 6,25–12,5 мг/кг 1–2 раза в день, затем дозу повышают (максимально — 6 мг/кг/сут в 2–4 приема). <i>Подростки и взрослые:</i> сначала 12,5–25 мг/прием, затем дозу повышают (максимально — 450 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> осторожно применять при стенозе почечной артерии и у пациентов с гиповолемией. <i>Побочные эффекты:</i> кашель, отек Квинке, олигурия, гиперкалиемия
Карбамазепин Противосудорожное средство. Eritel, Tegretol. Суспензия для приема внутрь (со вкусом цитрусовых и ванили): 100 мг/5 мл (450 мл). Таблетки: 200 мг. Жевательные таблетки: 100 мг. Tegretol XR: 100, 200, 400 мг (препарат длительного действия)	Лечение генерализованных тонико-клонических и парциальных припадков, обезболивание при невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии, маниакально-депрессивный психоз (ограничивает поступление ионов натрия через клеточные мембраны или другие неизвестные механизмы). <i>Дети:</i> < 6 лет: сначала 5 мг/кг/сут в 2–4 приема; дозу можно повышать каждые 5–7 дней на 5 мг/кг, основываясь на проявлениях токсичности и сывороточной концентрации. 6–12 лет: сначала 10 мг/кг/сут в 2–4 приема; дозу можно повышать еженедельно на 100 мг или 5 мг/кг/сут до достижения терапевтической концентрации (обычная доза — 800–1200 мг/сут). <i>Взрослые:</i> сначала по 200 мг 2 раза в день, дозу можно повышать на 200 мг еженедельно до достижения терапевтической концентрации (обычная доза — 1,6–2,4 г/сут в 2–4 приема)	<i>Предостережение:</i> избегать применения у пациентов с угнетением костного мозга; возможна перекрестная реакция у пациентов с аллергией на трициклические антидепрессанты. <i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, головокружение, утомляемость, атаксия, угнетение сознания, тошнота, рвота, нечеткость зрения, нистагм, угнетение костного мозга, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, гепатит, аллергическая реакция. <i>Контроль:</i> сывороточные концентрации коррелируют с клиническим эффектом (6–12 мкг/мл) и токсическим действием на ЦНС и орган зрения (> 8 мкг/мл, но особенно > 12 мкг/мл). Потребность в дозе препарата будет повышаться в течение первых 4 нед. из-за индукции печеночных ферментов под действием карбамазепина. Необходим контроль сывороточных концентраций для адекватного повышения дозы

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Карбиноксамин и псевдоэфедрин Комбинация антигистаминного и сосудосуживающего средства. Таблетки Carbiset; сироп Carbodec; капли Rondex. Капли: карбиноксамина малеат 2 мг и псевдоэфедрина гидрохлорид 25 мг/мл (30 мл с пипеткой). Сироп: карбиноксамина малеат 4 мг и псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг/5 мл (120, 480 мл). Таблетки в пленочной оболочке: карбиноксамина малеат 4 мг и псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг. Таблетки длительного действия: карбиноксамина малеат 8 мг и псевдоэфедрина гидрохлорид 120 мг</p>	<p>Временная облегчение заложенности носа, выделений из носа, чиханья и симптомов аллергии (антигистаминное средство действует путем блокады H₁-рецепторов, а сосудосуживающее вещество — посредством стимуляции α- и β-адренорецепторов). <i>Дети:</i> дозы для применения 4 раз в день 1–3 мес.: 1/4 капли (0,25 мл). 3–6 мес.: 1/2 капли (0,5 мл). 6–9 мес.: 3/4 капли (0,75 мл). 9–18 мес.: 1 капля (1,0 мл). 18 мес. — 6 лет: 2,5 мл сиропа. 6–12 лет: 5 мл сиропа или 1 таблетка. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 1 таблетке 4 раза в день или по 1 таблетке длительного действия 2 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> избегать назначения при закрытоугольной глаукоме, поражении коронарных артерий (ИБС), кишечной непроходимости и обструкции мочевых путей либо при лечении ингибиторами МАО. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, тахикардия, сонливость, седативный эффект, повышение вязкости бронхиального секрета</p>
<p>Карбоплатин Противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Леофлилизированный порошок пареплатина для приготовления инъекционного раствора: 50, 150, 450 мг.</p>	<p>Различные опухоли, включая опухоли головного мозга у детей и нейробластому (платинирование ДНК нарушает ее функцию). <i>Дети:</i> Солидные опухоли: по 300–600 мг/м² в/в однократно каждые 4 нед. Опухоли мозга: по 175 мг/м² в/в еженедельно в течение 4 нед. (восстановительный период между курсами составляет 2 нед.). <i>Взрослые:</i> 360 мг/м² в/в однократно каждые 4 нед.</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, периферическая невропатия, ототоксичность, патология функция печени и почек, алоpecia, тошнота, рвота. <i>Контроль:</i> уровень нейтрофилов и тромбоцитов влияет на коррекцию дозы следующим образом: количество тромбоцитов < 50 000/мкл или нейтрофилов < 500/мкл — назначают 75 % рекомендованной дозы (минимальный уровень форменных элементов — через 14–21 день после приема препарата)</p>
<p>Карведилол Coreg. Таблетки: 3,125; 6,25; 12,5; 25 мг</p>	<p>Блокатор β-адренорецепторов с сосудорасширяющим действием, используется для лечения сердечной недостаточности и гипертензии. <i>Дети:</i> начальная доза — 0,08 мг/кг с постепенным увеличением в течение 2–3 мес. в зависимости от эффекта до максимальной дозы 0,5 мг/кг/сут в 2 приема</p>	<p><i>Предостережение:</i> возможно развитие АВ-блокады, аритмий, брадикардии, ухудшение течения бронхиальной астмы или сердечной недостаточности. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> при назначении с другими антигипертензивными препаратами может вызвать выраженную гипотензию</p>
<p>Кармустин Противоопухолевый препарат, алкилирующее средство (нитрозомочевина). Порошок для приготовления инъекционного раствора: 100 мг/флакон с 3 мл стерильного спирта для использования в качестве растворителя</p>	<p>Злокачественные опухоли, включая опухоли головного мозга, лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы (ингибирует ключевые ферментные реакции синтеза ДНК). <i>Дети:</i> 200–250 мг/м² в/в однократно каждые 4–6 нед. <i>Взрослые:</i> 150–200 мг/м² в/в однократно каждые 6 нед.</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, угнетение кроветворения (минимальный уровень форменных элементов — через 4–6 нед. после приема препарата), алоpecia, стоматит, анорексия, диарея, головокружение, атаксия, пневмоцитоз, нарушение функции печени и почек, ретинит, неврит зрительного нерва</p>
<p>Карнитин Пищевая добавка. Carnitor, Vita earn. Капсулы: 250 мг. Раствор для инъекций: 1 г/5 мл (5 мл). Раствор для приема внутрь (вишневый вкус): 100 мг/мл (10 мл). Таблетки: 330 мг</p>	<p>Лечение недостаточности карнитина и улучшение усвоения жировых эмульсий для в/в введения у недоношенных новорожденных (способствует поступлению длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, используется в энергетическом обмене). <i>Недоношенные новорожденные:</i> 8–16 мг/кг/сут в виде в/в инфузии. <i>Дети:</i> 50–100 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь, по 50 мг/кг каждые 4–6 ч в/в (максимально — 300 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> по 0,33–1 г 2–3 раза в день внутрь, по 50 мг/кг каждые 4–6 ч (максимально — 300 мг/кг/сут)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе, резкий запах пота</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Касторовое масло Слабительное, стимулятор перистальтики. Alphamul, Emulsoil, Fleet, Purge. Эмульсия, для приема внутрь; жидкая форма, для приема внутрь: 100% (60, 120, 480 мл)	Очищение кишечника или прямой кишки перед оперативным вмешательством (стимулирует перистальтику). <i>Дети до 2 лет:</i> 1–5 мл однократно. <i>Дети 2–11 лет:</i> 5–15 мл. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> 15–60 мл	<i>Побочные эффекты:</i> электролитные нарушения, схваткообразная боль в животе
Кветиапин Seroquel. Таблетки: 25, 100, 200, 300 мг	Атипичный нейролептик. Антагонист серотониновых, дофаминовых и α_1 -, α_2 -адренорецепторов. <i>Дети:</i> начинают с 12,5 мг/прием 2 раза в день, затем дозу повышают на 25–50 мг до 300–400 мг/сут в 2–3 приема. <i>Взрослые:</i> начинают с 25 мг/прием 2 раза в день, затем дозу повышают на 25–50 мг каждые 2–3 дня до развития ответа, обычная доза — 300–400 мг/сут в 2–3 приема (максимальная доза — 800 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, головная боль, запор, сухость во рту, диспепсия, постуральная гипотензия, тахикардия
Кетамин Ketalar. Раствор для инъекций: 10 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл	Анестезия при коротких вмешательствах (прямое воздействие на кору и лимбическую систему, вызывающее диссоциированную анестезию). <i>Дети:</i> вводят за 30 мин до процедуры. Внутрь 6–10 мг/кг; в/м 3–7 мг/кг; в/в 0,5–2 мг/кг. <i>Взрослые:</i> 3–8 мг/кг; в/в 1–4,5 мг/кг (дополнительные дозы составляют 1/3 исходной)	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, тахикардия, гипотензия, брадикардия, увеличение мозгового кровотока и ВЧД, галлюцинации, делирий, тонико-клонические судороги, ускорение обменных процессов, гиперсаливация, тошнота, рвота, угнетение дыхания, апноэ, повышение сопротивления дыхательных путей, кашель
Кеторолак Acular. Глазные капли. Toradol. Таблетки, раствор для инъекций	Боль, зуд в глазах при конъюнктивите (НПВС, ингибирует выработку простагландина). <i>Дети 2–16 лет:</i> в/м, в/в 0,4–1 мг/кг/прием; внутрь по 1 мг/кг каждые 6 ч по мере необходимости. <i>Взрослые:</i> в/м 60 мг; в/в 30 мг, повторять каждые 6 ч по потребности. Глазные капли: по 1 капле в каждый глаз 4 раза в сутки в течение 7 дней	<i>Побочные эффекты:</i> периферические отеки, спутанность сознания, головокружение, головная боль, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь, нарушение агрегации тромбоцитов, олигурия, острая почечная недостаточность, одышка, хрипы, боль в месте инъекции
Клоzapин Clozaril, международное название. Таблетки: 25, 100 мг	Атипичный нейролептик из группы дибензепина. <i>Дети:</i> лечение начинают с 6,25 мг/прием 2 раза в день, затем повышают на 6,25 мг/сут еженедельно по потребности. Обычная доза — 50–300 мг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 25 мг 1 раз в сутки, затем повышают на 25–50 мг/сут и за 2 нед. достигают 450–500 мг/сут в 2–3 приема. Дальнейшее повышение дозы не должно превышать 100 мг/нед. (максимально — 900 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> у 1,3 % детей был отмечен агранулоцитоз, который иногда приводил к летальному исходу. Поэтому перед началом лечения следует определить уровень лейкоцитов, в течение первых 6 нед. лечения повторять это исследование еженедельно, а затем — через неделю. После прекращения лечения клоzapинем уровень лейкоцитов определяют еженедельно в течение 4 нед. <i>Побочные эффекты:</i> судороги, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные симптомы (менее часто по сравнению с типичными нейролептиками), гипергликемия, головокружение, сонливость, головная боль, тремор, слюнотечение (особенно во время сна). Лекарственное взаимодействие: уровень клоzapина может увеличиваться при совместном назначении ингибиторов ферментов. Клоzapин хорошо связывается с белками плазмы и может влиять на связывание с белками других препаратов (например, варфарина)
Кломипрамин Антидепрессант Anafranil. Капсулы: 25, 50, 75 мг	Невроз, навязчивые состояния и панические атаки (влияет на обратный захват серотонина и норадреналина). <i>Дети:</i> начинают с 25 мг/сут, постепенно увеличивая дозу до получения эффекта (максимально — 200 мг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 25 мг/сут, постепенно увеличивая дозу до получения эффекта (максимально — 250 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сонливость, сухость во рту, запор, тошнота, увеличение массы тела, нервозность, беспокойство, судороги, гипотензия, аритмии, паркинсонизм, бессонница

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Клоназепам Препарат из группы бензодиазепинов. Клопорин. Таблетки: 0,5; 1,2 мг	Профилактика эпилептических припадков по типу абсанса, Леннокса—Гасто, акINETических и миоклонических припадками (угнетает передачу нервных импульсов в нейронах двигательной коры). <i>Дети:</i> 0,01–0,3 мг/кг/сут в 2–3 приема, затем дозу повышают на 0,5 мг/сут каждые 3–5 дней до достижения эффекта (максимальная доза — 0,3 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> начальная доза 0,1 мг 2 раза в день; затем повышают до 0,2–2,4 мг/сут в 2–4 приема	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, боль в груди, сонливость, утомляемость, нарушение памяти и координации, депрессия, нечеткость зрения, тошнота, рвота, сухость во рту, гиперсаливация, анорексия, гиперсекреция бронхов, угнетение дыхания, физическая и психологическая зависимость. <i>Контроль:</i> концентрации клоназепамов: терапевтическая — 20–80 нг/мл, токсическая — >80 нг/мл, снижение эффективности при длительном приеме (тахифилоксия)
Клонидин Агонист α -адренорецепторов. Сатаргес. Таблетки: 0,1; 0,2; 0,3 мг. Пластырь: 0,1; 0,2; 0,3 мг/сут	Лечение гипертензии, синдрома нарушения внимания, абстинентного синдрома при наркомании; диагностика феохромоцитомы и дефицита гормона роста (стимулирует α_2 -адренорецепторы в створе головного мозга). <i>Новорожденные:</i> Уменьшение дозы наркотического средства: начинают с 1 мкг/кг каждые 6–8 ч, затем возможно повышение дозы (максимально — 2 мкг/кг/прием каждые 4 ч). <i>Дети:</i> Синдром нарушения внимания: начинают с 0,05 мг/сут, затем повышают каждые 3–7 дней на 0,05 мг/сут в 3–4 приема до достижения эффекта (максимально — 0,4 мг/сут). Гипертензия: 5–10 мкг/кг/сут в 2–4 приема (максимально — 0,9 мг/сут). Тест на толерантность к клонидину для выделения гормона роста: 4 мкг/кг однократно. <i>Взрослые:</i> гипертензия: внутрь 0,2–2,4 мг/сут в 2–4 приема, затем дозу повышают до достижения эффекта; пластырь: 0,1–0,3 мг/сут, дозу повышают до достижения эффекта	<i>Предостережение:</i> необходимо постепенно снижать дозу для профилактики симптомов избыточной активации симпатической системы. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, сухость во рту, запор, гипотензия
Клоразепат Препарат из группы бензодиазепинов. Транхепен. Таблетки: 3,75; 7,5; 15 мг	Тревожность и панические атаки; вспомогательное средство для лечения парциальных припадков (облегчает передачу ингибиторного нейротрансмиттера, ГАМК). <i>Дети 9–12 лет:</i> по 3,75–7,5 мг 2 раза в день (максимально — 60 мг/сут). <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 7,5 мг 2–3 раза в день (максимально — 90 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, угнетение сознания, депрессия, нечеткость зрения
Коденин Наркотический анальгетик. Международное название, комбинированный препарат. Раствор для инъекций. Таблетки	Легкий и умеренный болевой синдром и кашель (ингибирует восходящие ноцицептивные пути, подавляет кашлевой центр в продолговатом мозге). <i>Дети:</i> Болевой синдром: по 0,5–1 мг/кг каждые 4–6 ч (максимально — 60 мг/прием). Кашель: 1–1,5 мг/кг/сут в 4–6 приемов. <i>Взрослые:</i> Болевой синдром: по 15–60 мг каждые 4–6 ч по потребности. Кашель: по 10–20 мг каждые 4–6 ч (максимально — 120 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, запор, тошнота, анорексия, рвота, седативный эффект, головокружение
Колфосцерил пальмитат Сурфактант легких. Exosurf. Суспензия для интратрахеального введения: 108 мг/10 мл	Болезнь гиалиновых мембран у новорожденных (восполняет недостаток сурфактанта, снижая поверхностное натяжение на границе раздела воздух-жидкость в альвеолах). <i>Новорожденные:</i> 5 мл/кг/прием для профилактики и лечения болезни гиалиновых мембран (максимально — 4 дозы, хотя эффективность увеличения дозировки > 2 доз не доказана)	<i>Предостережение:</i> вводят в эндотрахеальную трубку через специальный переходник следующим образом: $1/2$ дозы, когда голова и туловище наклонены вправо, и $1/2$ дозы, когда голова и туловище наклонены влево; каждую половину дозы вводят в течение 1–2 мин. <i>Побочные эффекты:</i> легочное кровотечение, гипервентиляция (гипероксия и гипокания), открытый артериальный проток
Колхицин Противовоспалительное средство/препарат для лечения подагры. Международное название. Раствор для инъекций: 0,5 мг/мл. Таблетки: 0,5; 0,6 мг	Периодическая болезнь, острый и хронический подагрический артрит (снижает подвижность лейкоцитов и фагоцитоз в суставах). <i>Дети (профилактика периодической болезни):</i> < 5 лет: 0,5 мг/сут; > 5 лет: 1–1,5 мг/сут в 2–3 приема. <i>Взрослые (подагрический артрит):</i> внутрь по 0,5–0,6 мг каждые 2 ч до снижения выраженности симптоматики или развития токсических явлений со стороны ЖКТ (максимально — 8 мг/сут); в/в нагрузочная доза 1–3 мг, затем по 0,5 мг каждые 6 ч до достижения ответа (максимально — 4 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> при КК < 10 мл/мин дозу снижают на 50%. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, диарея, боль в животе

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Кора крушины американской Слабительное средство, стимулятор перистальтики. Ароматизированный водный экстракт: 5, 120 мл Таблетки: 325 мг	Временное лечение запора (непосредственное химическое раздражение слизистой оболочки ЖКТ). <i>Младенцы:</i> 1,25 мл 1 раз в день. <i>Дети 2–11 лет:</i> 2,5 мл 1 раз в день. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> 5 мл 1 раз в день	<i>Предостережение:</i> каловый завал, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение. Начало действия через 6–10 ч, поэтому назначают на ночь. <i>Побочные эффекты:</i> схваткообразная боль в животе, появление красной или бурой мочи
Кортизона ацетат Кортикостероид надпочечников. Cortone. Раствор для инъекций: 50 мг/мл Таблетки: 5, 10, 25 мг	Недостаточность коркового вещества надпочечников (заместительная терапия). <i>Дети:</i> внутрь 0,5–0,75 мг/кг/сут в 3 приема; в/м 0,25–0,35 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь, в/м 20–300 мг/сут в 1–2 приема	<i>Предостережение:</i> избегать применения при активной грибковой инфекции и большинстве тяжелых бактериальных инфекций (за исключением шока и менингита). <i>Побочные эффекты:</i> бессонница, нервозность, идиопатическая внутричерепная гипертензия, головная боль, повышение аппетита, язвенная болезнь, сахарный диабет, периферические отеки, гипертензия, катаракта, глаукома и гипокалиемия <i>Комментарий:</i> см. для сравнения Гидрокортизон
Кортикотропин, АКТТ Кортикостероид надпочечников. Acthar. Раствор для инъекций, длительного действия: 40, 80 ЕД/мл. Таблетки: 5, 10, 25 мг	Младенческие спазмы, диагностическое средство при недостаточности коры надпочечников; лечение обострения рассеянного склероза, выраженной мышечной слабости при миастении (стимулирует корковое вещество надпочечников на выделение стероидных гормонов, в том числе андрогенов, и небольшого количества альдостерона). <i>Дети:</i> Воспаление или иммуносупрессия: в/в, в/м, п/к (водный раствор) — 1,6 ЕД/кг/сут или 50 ЕД/м ² в 3–4 приема; в/м (гель) — 0,8 ЕД/кг/сут или 25 ЕД/м ² /сут в 1–2 приема. Младенческие спазмы: 5–160 ЕД/кг/сут назначают в течение 1 нед. — 12 мес. в виде геля для в/м инъекций (аналогичной эффективностью обладает преднизон в дозе 2 мг/кг/сут). <i>Взрослые.</i> Обострение рассеянного склероза: 80–120 ЕД/сут в течение 2–3 нед.	<i>Предостережение:</i> может скрывать проявления инфекции; на фоне лечения не вводить живые вакцины; может усилить сердечную недостаточность или гипертензию. <i>Побочные эффекты:</i> бессонница, нервозность, повышение аппетита, нарушение пищеварения, сахарный диабет, боль в суставах, носовое кровотечение, эмоциональная лабильность, панкреатит, эзофагит, атрофия мышц, угнетение роста костей, оппортунистические инфекции
Косинтропин Кортикостероид надпочечников. Cortrosyn. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 0,25 мг	Дифференциальная диагностика первичной и вторичной недостаточности коркового вещества надпочечников (стимулирует кору надпочечников на выделение стероидных гормонов). <i>Новорожденные:</i> 0,015 мг/кг/прием. <i>Дети до 2 лет:</i> 0,125 мг. <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> 0,25 мг. Препарат принимают рано утром	<i>Побочные эффекты:</i> приливы, легкая лихорадка, зуд, панкреатит. <i>Контроль:</i> необходимо определить уровень кортизола в плазме до и через 30 мин после введения препарата. Нормальный ответ характеризуется повышением уровня кортизола >7 мкг/дл (>193 нмоль/л), пиковое повышение >18 мкг/дл (>497 нмоль/л)
Кофенна питрат Стимулятор ЦНС, не принадлежащий к амфетаминам; стимулятор дыхания. Таблетки: 65 мг (32,5 мг безводного кофеина), питрат кофеина, бензоат кофеина	Алноз у недоношенных детей (стимуляция дыхательного центра и повышение чувствительности к углекислому газу). <i>Новорожденные:</i> внутрь или в/в (цитрат или бензоат). Дозы кофеина в виде основания: нагрузочная доза — 10 мг/кг; поддерживающая доза — 5–10 мг/кг/сут однократно или в 2 приема	<i>Предостережение:</i> бензоат натрия переводит непрямой билирубин в прямой, поэтому новорожденным с повышенным прямым билирубином препарат не назначают. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, возбуждение, раздражительность, раздражающее действие на желудок. <i>Контроль:</i> концентрация кофеина: терапевтическая — > 10 мкг/мл, токсическая — >50 мкг/мл
Кромолин-натрий Стабилизатор тучных клеток. Intal, Gastrocrom, NasalCrom, Cromol, глазные капли. Капсулы (для приема внутрь): 100 мг. Порошок для ингаляций: 20 мг. Дозированный аэрозоль: 800 мкг/вдох. Раствор для ингаляций: 10 мг/мл (2 мл). Капли в нос: 40 мг/мл. Глазные капли: 4%	Профилактика хронических проявлений бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, системного мастоцитоза, пищевой аллергии и воспалительных заболеваний кишечника (препятствует выделению гистамина и лейкотриенов из тучных клеток). <i>Дети и взрослые:</i> Бронхиальная астма: по 1–2 вдоха (с помощью дозированного аэрозоля) или 2 мл (раствор для ингаляций) 3–4 раза в день. Ринит: по 1 впрыску в каждую ноздрю 3–4 раза в день. Конъюнктивит: по 1–2 капли в каждый глаз 4–6 раз в день. Мастоцитоз, пищевая аллергия: <i>Дети:</i> по 100 мг 4 раза в день (максимально — 40 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> по 200 мг 4 раза в день (максимально — по 400 мг 4 раза в день)	<i>Побочные эффекты:</i> осиплость голоса и кашель (преимущественно при ингаляции порошка), жжение и покалывание в месте введения

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Кротамитон Препарат для лечения чесотки. Крем: 10%. Лосьон: 10%	Чесотка (механизм неизвестен). <i>Дети и взрослые:</i> тщательно вымыть пораженную область, насухо вытереть, а затем нанести тонкий слой препарата и массирующими движениями втереть в кожу. Повторить процедуру через 24 ч. Через 48 ч тщательно вымыться. При необходимости процедуру можно повторить через 7 дней	<i>Побочные эффекты:</i> местное раздражение
Ксилометазолин Otrivin. Капли в нос: 0,05; 0,1%	Симптоматическое лечение заложенности носа (стимулирует α -адренорецепторы, вызывает сужение сосудов). <i>Дети 2–12 лет:</i> закапывают по 2–3 капли 0,05% раствора в каждую ноздрю каждые 8–10 ч. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> закапывают по 2–3 капли 0,1% раствора в каждую ноздрю каждые 8–10 ч	<i>Предостережение:</i> не применять в течение более 4 последовательных дней и не превышать рекомендованные дозы, поскольку возможны рикошетная заложенность носа, химический пневмонит и развитие зависимости. <i>Побочные эффекты:</i> сердцебиение, головная боль, головокружение, сонливость, потливость, нечеткость зрения
Лабеталол Normodine, Trandate. Раствор для инъекций: 5 мг/мл. Таблетки: 100, 200, 300 мг	Легкая и тяжелая гипертензия (блокирует α - и β -адренорецепторы). <i>Дети:</i> Внутрь: начинают с 4 мг/кг/сут в 2 приема, затем постепенно увеличивают дозу (максимально — 40 мг/кг/сут). В/в: начинают с 0,2–1 мг/кг/прием (максимально — 20 мг/прием), непрерывную внутривенную инфузию начинают со скорости 0,4–1 мг/кг/ч (максимальная скорость — 3 мг/кг/ч). <i>Взрослые:</i> внутрь по 100 мг 2 раза в день; можно повышать дозу каждые 2–3 дня (максимально — 2,4 г/сут). В/в: начинают с 20 мг; можно повторять в виде болюсного введения по 40 мг каждые 10 мин (максимальная общая доза — 300 мг); непрерывную в/в инфузию начинают со скорости 2 мг/мин, затем увеличивают ее до достижения эффекта	<i>Побочные эффекты:</i> ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, нарушение проводимости, брадикардия, сонливость, утомляемость, головная боль, сухость во рту, заложенность носа, бронхоспазм
Лактулоза Международное название. Сироп: 10 г/15 мл	Запор, печеночная энцефалопатия (осмотическое действие в кишке, закисление стула способствует выведению ионов аммония). <i>Младенцы:</i> 2,5–10 мл/сут в 3–4 приема. <i>Дети:</i> 40–90 мл/сут в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 30–45 мл 3–4 раза в сутки	<i>Побочные эффекты:</i> вздутие живота, дискомфорт в животе, диарея, тошнота, рвота. <i>Контроль:</i> необходимо добиться 2–3 актов дефекации в сутки; контролируют сыровоточный уровень аммиака
Ламотригин Lamictal. Таблетки: 25, 100, 150, 200 мг. Жевательные растворимые таблетки: 2, 5, 25 мг	Парциальные припадки (блокирует натриевые каналы и ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата и аспартата). <i>Дети 2–12 лет:</i> 0,6 мг/кг/сут в 1–2 приема в течение 2 нед., затем 1,2 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 нед., далее 5–15 мг/кг/сут в 2 приема до развития ответа (максимальная доза — 400 мг/сут). <i>Если пациент получает вальпроовую кислоту:</i> 0,15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 нед., затем 0,3 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 нед., далее 1–5 мг/кг/сут в 2 приема (максимальная доза — 200 мг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 50 мг/сут в течение 2 нед., затем 100 мг/сут, далее еженедельно повышают дозу на 100 мг/сут до развития ответа (максимальная доза — 500 мг/сут). <i>Если пациент получает вальпроовую кислоту:</i> по 25 мг через день в течение 2 нед., затем 25 мг/сут в течение 2 нед., далее еженедельно повышают дозу на 25 мг/сут до развития ответа (максимально — 150 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> очень тяжелая кожная сыпь (возможен летальный исход) развивается особенно часто у детей при быстром увеличении дозы препарата. Особенно важно медленное повышение дозы у тех пациентов, которые одновременно получают вальпроовую кислоту. <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, седативный эффект, головная боль, возбуждение, усиление судорог, сыпь (пятнисто-папулезная или эритематозная сыпь), отек Квинке, фотосенсибилизация, инстагм, амблиопия, тошнота, рвота
Лансопрозол Prevacid. Капсулы: 15, 30 мг	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ингибитор H^+K^+ -АТФазы). <i>Взрослые:</i> 15–30 мг/сут	
Левотироксин Synthroid, международное название. Раствор для инъекций, таблетки	Заместительная терапия гормонов щитовидной железы. Внутрь: <i>0–6 мес:</i> 8–10 мкг/кг/сут. <i>6–12 мес:</i> 6–8 мкг/кг/сут. <i>1–5 лет:</i> 5–6 мкг/кг/сут. <i>6–12 лет:</i> 4–5 мкг/кг/сут. <i>> 12 лет:</i> 2–3 мкг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 12,5–50 мкг/сут (максимально — 200 мкг/сут). В/в, в/м: 50–75 % дозы для приема внутрь. Микседематозная кома: 200–500 мкг однократно. Супрессивная терапия: 2–6 мкг/кг/сут в течение 7–10 дней	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, аритмия, гипертензия, нервозность, головная боль, бессонница, выпадение волос, повышение аппетита, снижение массы тела, тремор, потливость

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Лейковорин Wellcovorin, международное название Таблетки: 5, 15 мг. Раствор для инъекций	Антидот для антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата), лечение фолиеводефицитной мегалобластной анемии грудного возраста, недостаточного поступления фолиевой кислоты с пищей, если невозможно использовать фолиевую кислоту для приема внутрь (восстановленная форма фолиевой кислоты, которая не требует превращения в организме; заместительная терапия). <i>Дети и взрослые:</i> Снижение токсичности метотрексата: в/в начинают с 10 мг/м ² , затем назначают внутрь по 10 мг/м ² каждые 6 ч в течение 72 ч. Дозу увеличивают до 100 мг/м ² каждые 3 ч, если через сутки после приема метотрексата сывороточный уровень креатинина увеличился на 50 % либо если сывороточный уровень метотрексата составил > 5 мкмоль/лет (продолжать лечение до тех пор, пока уровень метотрексата не снизится < 10 нмоль/лет). Снижение токсичности высоких доз метотрексата: в/в 100–1000 мг/м ² /прием. Интраклеточное введение метотрексата: в/в однократно в дозе 12 мг/м ² . Мегалобластная анемия у младенцев: в/м 3–6 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> сыпь, зудящая эритема. <i>Контроль:</i> уровень метотрексата в плазме (существуют номограммы, которые позволяют оценить дозу лейковорина на основании концентрации метотрексата в различное время после введения)
Лейпрорелин Lupron Раствор для инъекций	Преждевременное половое развитие, рак предстательной железы (препарат снижает уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) 0,15–0,3 мг/кг однократно каждые 28 дней (минимальная доза — 7,5 мг); п/к 20–45 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> рак предстательной железы: в/м 7,5 мг 1 раз в месяц; п/к 1 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> увеличение массы тела, приливы, депрессия, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, миалгия, боль в костях, мышечная слабость, нечеткое зрение, эстрогенный эффект
Лидокаин Международное название. Раствор для инъекций. Лекарственная форма для местного применения (изолированно или в сочетании с прилокаином)	Лечение желудочковых аритмий, местная анестезия (антиаритмический препарат класса IB, блокирует образование и проведение импульсов). <i>Дети и взрослые:</i> местно наносить на пораженную область (максимально — 3 мг/кг) с периодичностью по мере 2 ч. Местный анестетик: раствор для инъекций вводят по потребности, максимально — 4,5 мг/кг не чаще чем каждые 2 ч. Аритмии: <i>Дети:</i> нагрузочная доза — 1 мг/кг (можно повторять каждые 5–10 мин до максимальной дозы 3 мг/кг), также вводят в виде непрерывной инфузии со скоростью 20–50 мкг/кг/мин (при болезни печени или низком сердечном выбросе дозу уменьшают вдвое). <i>Взрослые:</i> нагрузочная доза — 1–1,5 мг/кг (можно повторять до максимальной дозы 3 мг/кг), в/в в виде непрерывной инфузии: 2–4 мг/мин (при болезни печени или сердечной недостаточности дозу уменьшают вдвое). Эндотрахеально: доза в 2–2,5 раза выше, чем при в/в введении. На догоспитальном этапе пациенту, перенесшему инфаркт миокарда: 300 мг в/м	<i>Предостережение:</i> избегать назначения препаратов лидокаина с адреналином при аритмиях. <i>Побочные эффекты:</i> аритмии, АВ-блокада, сонливость, кома, судороги, тошнота, рвота, парестезии, нечеткость зрения, диплопия, местное раздражение кожи или сыпь. <i>Контроль:</i> сывороточный уровень лидокаина (терапевтический — 1–5 мкг/мл, токсический — > 6 мкг/мл)
Лютипронин Cytomel (для приема внутрь), Triostat (раствор для инъекций), международное название	Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе. <i>Новорожденные, младенцы и дети до 3 лет:</i> Врожденный гипотиреоз (кретинизм): внутрь — сначала 5 мкг/сут, затем дозу повышают на 5 мкг каждые 3 дня до достижения максимальной дозы 20 мкг/сут (50 мкг/сут для детей в возрасте 1–3 лет). Гипотиреоз: <i>Дети:</i> сначала 5 мкг/сут, затем дозу повышают на 5 мкг каждые 1–2 нед (обычно до 15–20 мкг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 5 мкг/сут, затем дозу повышают на 5 мкг/сут каждые 1–2 нед. до 25 мкг, далее — на 12,5–25 мкг каждые 1–2 нед. до максимальной дозы 100 мкг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> сердцебиение, тахикардия, гипертензия, нервозность, бессонница, головная боль, выпадение волос, диарея, схваткообразная боль в животе, тремор, полнота. <i>Контроль:</i> функция щитовидной железы, уровень T ₃ , TTT
Литий Международное название. Сироп: 300 мг/5 мл. Таблетки: 300 мг. Капсулы: 150, 300, 600 мг	Маниакальные приступы, маниакально-депрессивный психоз и депрессия (нарушает обмен катионов через клеточные мембраны). <i>Дети:</i> 15–60 мг/кг/сут в 3–4 приема (начинают с минимальной дозы и повышают ее еженедельно). <i>Подростки:</i> 600–1800 мг/сут в 3–4 приема с регулярным интервалом. <i>Взрослые:</i> начинают с 300 мг 3–4 раза в сутки; можно постепенно увеличивать дозу препарата, контролируя его сывороточный уровень (максимальная доза — 2,4 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> полидипсия, тошнота, диарея, извращение вкуса, вздутие живота, повышение массы тела, тремор, судорожные подергивания мышц, мышечная слабость, утомляемость, несахарный диабет, неспецифическая атрофия нефрона, почечный канальцевый ацидоз, лейкоцитоз, нарушение зрения, гипотиреоз, зоб, кожная сыпь, акне.

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
	Препараты длительного действия можно назначать 2 раза в день. <i>Пациентам с нарушением функции почек:</i> если КК 10–50 мл/мин, дозу снижают до 50–75 % рекомендованной; при КК < 10 мл/мин назначают 25–50 % рекомендованной дозы	<i>Контроль:</i> очень важно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови, обычно через 8–12 ч после приема препарата (терапевтический диапазон: маниакальные приступы — 0,6–1,2 мэкв/л, профилактика приступов — 0,6–1,0 мэкв/л; токсический диапазон — > 1,5 мэкв/л, судороги > 2,5 мэкв/л). Учитывать возможность накопления препарата при потере солей и дегидратации
Ломустин CeeNu. Капсулы: 10, 40, 100 мг	Различные опухоли (алкилирующий препарат, ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети:</i> 75–100 мг/м ² однократно каждые 6 нед. <i>Взрослые:</i> 100–130 мг/м ² однократно каждые 6 нед.	<i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, угнетение кроветворения (начало — через 14 дней, минимальный уровень форменных элементов — 4–5 нед., восстановление — 6 нед.), нейротоксичность, стоматит, диарея, анемия, алопеция, гепатотоксичность, почечная недостаточность, пневмосклероз (при общей дозе более 600 мг). <i>Контроль:</i> снизить дозу препарата при КК < 50 мл/мин либо при низких показателях тромбоцитов и лейкоцитов в течение 6 нед.
Лоперамид Имодрум, международное название. Раствор для приема внутрь: 1 мг/5 мл. Таблетки: 2 мг. Капсулы: 2 мг	Острая и хроническая диарея (прямое ингибирование перистальтики кишечника). <i>Дети:</i> <i>2–5 лет:</i> по 1 мг 3 раза в день. <i>6–8 лет:</i> по 2 мг 2 раза в день. <i>8–12 лет:</i> по 2 мг 3 раза в день. <i>Взрослые:</i> сначала по 4 мг, а затем по 2 мг после каждого жидкого стула (максимально — 16 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, утомляемость, головокружение, тошнота, рвота, запор
Лоразепам Ativan, международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 0,5, 1, 2 мг. Раствор для приема внутрь: 2 мг/мл	Лечение беспокойства, купирование судорог; дополнительный препарат для лечения рвоты, седативное действие (бензодиазепин, усиливает действие ГАМК). <i>Лечение рвоты:</i> Лечение беспокойства: в/в по 0,04–0,08 мг/кг каждые 6 ч по потребности. Беспокойство/седация: <i>Новорожденные:</i> в/в по 0,1–0,4 мг/кг каждые 4–6 ч по потребности. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> в/в по 0,05–0,1 мг/кг каждые 4–8 ч. <i>Взрослые:</i> внутрь 1–10 мг/сут в 2–3 приема. Бессонница: <i>Взрослые:</i> 2–4 мг на ночь. Эпилептический статус: <i>Новорожденные:</i> в/в 0,05–0,2 мг/кг в течение 2–5 мин; можно повторить через 10–15 мин. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> в/в нагрузочная доза — 0,1 мг/кг в течение 2–5 мин; можно ввести дополнительно болюсно 0,05 мг/кг через 10–15 мин. <i>Подростки:</i> в/в 0,07 мг/кг в течение 2–5 мин, можно повторить через 10–15 мин. <i>Взрослые:</i> в/в 4 мг в течение 2–5 мин, можно повторить через 10 мин	<i>Предостережение:</i> резкая отмена препарата после длительного приема может привести к синдрому отмены. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сонливость, депрессия, спутанное сознание, парадоксальное возбуждение, нечеткое зрение, диплопия. Известно несколько случаев развития миоклонуса у новорожденных
Лоратадин Таблетки 10 мг. Кларитин. Сироп: 1 мг/мл	Аллергия (антигистаминный препарат, блокатор H ₁ -рецепторов). <i>Дети старше 3 лет:</i> < 30 кг — 5 мг/сут, > 30 кг — 10 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 10 мг/сут	<i>Предостережение:</i> одновременное назначение с другими препаратами, которые ингибируют печеночные ферменты, может привести к удлинению интервала Q–T, поэтому важно обращать внимание на лекарственные взаимодействия. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, утомляемость, беспокойство, депрессия, головная боль
Магния гидроксид Международное название. Жидкая форма, таблетки	Кратковременное лечение запора (осмотическая задержка жидкости способствует перистальтике). <i>Дети:</i> <i>< 2 лет:</i> 0,5 мл/кг/прием. <i>2–5 лет:</i> 5–15 мл 1 раз в день. <i>6–12 лет:</i> 15–30 мл 1 раз в день. <i>> 12 лет и взрослые:</i> 20–60 мл 1 раз в день	<i>Побочные эффекты:</i> гипермагниемия (см. <i>Магния цитрат</i>)

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Магния глюконат Международное название. Таблетки: 500 мг	Заместительная терапия магния. <i>Дети:</i> по 10–20 мг/кг в расчете на чистый магний 4 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 300 мг чистого магния 4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> гипермагниемия (см. <i>Магния цитрат</i>). <i>Контроль:</i> сывороточная концентрация магния (норма у детей — 1,5–1,9 мг/дл, у взрослых — 2,2–2,8 мг/дл)
Магния оксид Международное название. Таблетки: 400, 420, 500 мг. Капсулы: 140 мг		
Магния сульфат Международное название. Гранулы: 40 экв/5 г. Раствор для инъекций: 50%	Гипомагниемия и судороги на фоне острого гломерулонефрита у детей, используется также в качестве слабительного (кофактор различных ферментов, важен для поддержания гомеостаза кальция и калия в организме). Гипомагниемия: <i>Новорожденные:</i> в/в по 25–50 мг/кг каждые 8 ч (всего 2–3 дозы). <i>Дети:</i> внутрь по 100–200 мг/кг 4 раза в день; в/м, в/в по 25–50 мг/кг каждые 6 ч (всего 3–4 дозы). <i>Взрослые:</i> внутрь по 3 г каждые 6 ч (в течение суток); в/м, в/в по 1 г каждые 6 ч (в течение суток). Суточная поддерживающая доза магния: <i>Новорожденные, дети грудного и старшего возраста:</i> в/в 30–60 мг/кг/сут. <i>Подростки:</i> в/в 42–54 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> в/в 0,5–3 г/сут; в/в препарат вводят в течение 2–4 ч (максимально — 125 мг/кг/ч). Лечение судорог и гипертонии: <i>Дети:</i> в/м, в/в по 20–100 мг/кг каждые 4–6 ч по потребности. Слабительное: <i>Дети:</i> внутрь 0,25 г/кг/прнем. <i>Взрослые:</i> внутрь 10–30 г	<i>Предостережение:</i> при почечной недостаточности возможно накопление магния до токсических показателей <i>Побочные эффекты:</i> гипермагниемия (см. <i>Магния цитрат</i>)
Магния цитрат Международное название. Раствор: 300 мл	Опоржнение кишечника (осмотическая задержка жидкости и усиление перистальтики). <i>Дети до 6 лет:</i> 2–4 мл/кг. <i>6–12 лет:</i> 100–150 мл. <i>> 12 лет и взрослые:</i> 150–300 мл	<i>Побочные эффекты:</i> гипермагниемия, гипотензия, схваткообразная боль в животе, мышечная слабость, угнетение ЦНС. <i>Контроль:</i> токсичность, связанная с сывороточным уровнем магния (> 3 мг/дл — угнетение ЦНС, > 5 мг/дл — сонливость и снижение глубоких сухожильных рефлексов, > 12 мг/дл — паралич дыхания и АВ-блокада)
Маннитол Международное название. Раствор для инъекций	Стимулирует диурез, снижает повышенное ВЧД. <i>Дети и взрослые:</i> в/в пробная доза — 200 мг/кг; начинают лечение с 0,5–1 г/кг, поддерживающая доза — по 0,25–0,5 г/кг каждые 4–6 ч	<i>Побочные эффекты:</i> гиповолемия, сердечная недостаточность, головная боль, озноб, судороги, нарушение водно-электролитного баланса. <i>Контроль:</i> после пробной дозы оценить диурез в течение 2–3 ч (у детей он должен составлять по меньшей мере 1 мл/кг/ч, а у взрослых — 30–50 мл/ч. При повышенном ВЧД поддерживать осмоляльность сыворотки на уровне 310–320 мосм/кг
Марганец Раствор для инъекций: 0.1 мг/мл	Микроэлемент, который дополняют к парентеральному питанию (кофактор многочисленных ферментных систем). <i>Новорожденные:</i> 2–10 мкг/кг/сут, добавляют в растворы для парентерального питания. <i>Взрослые:</i> 150–800 мкг/сут, добавляют в растворы для парентерального питания	<i>Контроль:</i> нормальное значение уровня марганца в сыворотке крови составляет 4–14 мкг/л
Медризон HMS Liquefilm Глазные капли	Конъюнктивит (ингибирует воспалительный ответ). <i>Дети и взрослые:</i> Глазные капли: по 1 капле в конъюнктивальный мешок 2–3 раза в день (можно использовать каждые 1–2 ч в течение 1–2 дней)	<i>Побочные эффекты:</i> местное покалывание и жжение, повышение внутриглазного давления, катаракта

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Меклизин Международное название. Таблетки, капсулы	Профилактика и лечение укачивания, лечение головокружения (холинэргическое, угнетающее действие на ЦНС). <i>Дети и взрослые:</i> внутрь 25–50 мг за 1 ч до поездки для профилактики укачивания; 25–100 мг/сут дробно для лечения головокружения	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головная боль, утомляемость, сухость во рту, повышение аппетита, повышение массы тела
Мексилетин Mexitil, международное название. Капсулы: 150, 200, 250 мг. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Желудочковые аритмии, невропатическая боль (антиаритмический препарат класса IB). <i>Дети:</i> по 1,4–5 мг/кг каждые 8 ч. <i>Взрослые:</i> по 200 мг каждые 8 ч (максимально — 1200 мг/сут). При поражении почек: при КК < 10 мл/мин назначают 50 % дозы	<i>Побочные эффекты:</i> предсердные и желудочковые аритмии, брадикардия, гипотензия, спутанность сознания, головокружение, нервозность, тремор, атаксия, онемение пальцев рук и ног, мышечная слабость, нечеткость зрения, шум в ушах, повышение активности печеночных ферментов, дискомфорт в животе. <i>Контроль:</i> концентрация мексилетина: терапевтическая — 0,5–2 мкг/мл, токсическая — > 2 мкг/мл
Мелфалан Alkergal. Раствор для инъекций. Таблетки: 2 мг	Химиотерапия рака (алкилирующий препарат, ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети:</i> в/в 10–35 мг/м ² каждые 21–28 дней; высокодозная терапия — 140–220 мг/м ² перед трансплантацией костного мозга; внутрь 4–20 мг/м ² /сут в течение 1–21 дня. <i>Взрослые:</i> в/в 16 мг/м ² каждые 2 нед. (до 4 доз ежемесячно); внутрь 0,15 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,25 мг/кг/сут в течение 4 дней, повторять каждые 4–6 нед.	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (начало — через 7 дней, минимальный уровень ферментных элементов — 8–10 и 27–32 дней, восстановление — 42–50 дней), вторичные злокачественные новообразования, алопеция, образование везикул на коже, синдром гиперсекреции АДГ, тошнота, рвота, диарея, стоматит, геморрагический цистит, пневмосклероз, интерстициальный пневмонит, васкулит
Меперидин Международное название. Раствор для инъекций, сироп: 50 мг/5 мл. Таблетки: 50, 100 мг	Наркотический анальгетик, вспомогательный препарат для анестезии (связывается с опиоидными рецепторами в ЦНС). <i>Дети:</i> в/м, в/в, п/к по 1–1,5 мг/кг каждые 3–4 ч. <i>Взрослые:</i> в/м, в/в, п/к по 50–100 мг каждые 3–4 ч по потребности (аналогичная по действию доза для приема внутрь в 3 раза выше, чем для в/в введения)	<i>Предостережение:</i> при почечной недостаточности плановое введение препарата может привести к накоплению метаболита, что влечет стимуляцию ЦНС или судороги. <i>Побочные эффекты:</i> гипотония, мышечная слабость, усталость, головная боль, анорексия, схваткообразная боль в животе, галлюцинации, парадоксальное возбуждение, судороги, физическая и психологическая зависимость. <i>Комментарий:</i> 10 мг морфина при в/в введении обладает равной обезболивающей силой со 100 мг меперидина при в/в или в/м введении или 300 мг меперидина при приеме внутрь
Меркаптопури Purinethol. Раствор для инъекций, таблетки. Лекарственные формы для приготовления <i>ex tempore</i>	Лейкозы и лимфомы (антиметаболит, блокирует синтез пуринов). <i>Дети.</i> Внутрь: индукционная химиотерапия — 2,5–5 мг/кг 1 раз в день, поддерживающая терапия — 1,5–2,5 мг/кг/сут; непрерывная в/в инфузия — 50 мг/м ² /ч в течение 24–48 ч. <i>Взрослые.</i> Внутрь: индукционная химиотерапия — 2,5–5 мг/кг 1 раз в день; поддерживающая терапия — 1,5–2,5 мг/кг/сут. <i>При снижении КК < 50 мл/мин:</i> препарат назначают через день	<i>Побочные эффекты:</i> гепатотоксичность (холестаз и некроз печени), тошнота, анорексия, рвота, диарея, боль в животе, стоматит, поражение слизистых оболочек, сыпь, гиперпигментация, угнетение кроветворения (начало — 7–10 дней, минимальный уровень ферментных элементов — 14 дней, восстановление — 21 день), нефротоксичность, гиперурикемия, эозинофилия, лихорадка вследствие лекарственной аллергии
Месна Mesnex. Раствор для инъекций: 100 мг/мл	Профилактика геморрагического цистита при лечении ифосфамидом и циклофосфамидом (с помощью активных сульфгидрильных групп обеспечивает связывание и детоксикацию метаболитов, обладающих токсическим свойством в отношении мочевых путей). <i>Дети и взрослые:</i> В/в: 20 % от дозы ифосфамида или циклофосфамида за 15 мин до введения алкилирующего препарата и повторять ту же дозу через 3, 6, 9 и 12 ч после него. Внутрь: 40 % от дозы алкилирующего препарата каждые 4 ч 3 раза подряд	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, головная боль, тошнота, рвота, неприятный привкус во рту, боль в конечностях. <i>Контроль:</i> общий анализ мочи
Месуксимид Celontin. Капсулы: 150, 300 мг	Абсансы и дополнительное средство при лечении сложных парциальных припадков (повышает порог судорожной готовности, угнетает передачу нервных импульсов). <i>Дети:</i> 10–15 мг/кг/сут в 3–4 приема; можно повышать дозу 1 раз в неделю (максимально — 30 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 300 мг/сут; можно повышать дозу на 300 мг/сут еженедельно (максимальная доза — 1200 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сонливость, заторможенность, агрессивность, депрессия, анорексия, тошнота, рвота, икота, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения. <i>Контроль:</i> концентрация месуксимида (терапевтическая — 10–40 мкг/мл, токсическая — > 4 мкг/мл)

Препарат (торговое наименование, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Метадон Dolophine, международное название. Раствор для инъекций: 10 мг/мл. Таблетки: 5, 10 мг. Раствор для приема внутрь: 5 мг/мл	Лечение тяжелой боли, замена наркотического средства при развитии зависимости (связывается с опиатными рецепторами в ЦНС). <i>Новорожденные</i> (абстинентный синдром): по 0,05–0,2 мг/кг 2 раза в день; затем дозу увеличивают или уменьшают в зависимости от выраженности абстинентного синдрома. <i>Дети</i> : обезболивание — в/в, в/м, внутрь по 0,1 мг/кг каждые 4 ч (2–3 дозы), затем каждые 6–12 ч по потребности. Лечение наркотического абстинентного синдрома: начинают с 0,05–0,1 мг/кг/прием каждые 6 ч, затем дозу снижают в зависимости от выраженности абстинентного синдрома. <i>Взрослые</i> : в/в, в/м, п/к, внутрь. Обезболивание: по 2,5–20 мг каждые 6–8 ч. Лечение наркотического абстинентного синдрома: 15–40 мг/сут	<i>Побочные эффекты</i> : слабость, сонливость, головокружение, тошнота, рвота, запор, кишечная непроходимость. <i>Контроль</i> : при повторном введении метадон накапливается, поэтому необходим контроль избыточного угнетения ЦНС
Метапротеренол, орципренали Alupent, Metaprel, международное название. Ингалятор-дозатор. Раствор для ингаляций. Таблетки: 10, 20 мг. Сироп: 10 мг/5 мл	Бронходилататор (агонист β_2 -адренорецепторов). <i>Дети</i> : Внутри: < 2 лет: по 0,4 мг/кг 3–4 раза в день. 2–6 лет: 1,3–2,6 мг/кг/сут в 4 приема. 6–9 лет: по 10 мг 4 раза в день. <i>Старше 9 лет и взрослые</i> : по 20 мг 3–4 раза в день. Ингалятор-дозатор: по 2–3 вдоха каждые 4 ч. Раствор для ингаляций: <i>Дети грудного и старшего возраста</i> : по 0,01–0,02 мл/кг 5% раствора каждые 4–6 ч. <i>Подростки и взрослые</i> : по 0,3 мл 5% раствора каждые 4–6 ч	<i>Предостережение</i> : некоторые растворы для ингаляций содержат сульфиты, что может усилить проявление бронхиальной астмы. <i>Побочные эффекты</i> : тревога, нервозность, психомоторное возбуждение, тахикардия, гипотензия, головная боль. <i>Комментарий</i> : раствор для ингаляции растворяют в 2,5 мл физиологического раствора
Метилдофа Aldomet, международное название. Раствор для инъекций: 50 мг/мл. Таблетки: 125, 250, 500 мг. Суспензия для приема внутрь: 250 мг/5 мл	Гипертензив (метаболит метилдофы — α -метилнорадреналин — является «ложным меднатором», который стимулирует ингибирующие α -адренорецепторы). <i>Дети</i> : Внутри: начинают с 10 мг/кг в 2–4 приема; можно повышать дозу каждые 2 дня (максимально — 65 мг/кг/сут или 3 г/сут). В/в: начинают с 2–4 мг/кг; можно повышать дозу до 5–10 мг/кг/прием до развития ответа (максимально — 65 мг/кг/сут). <i>Взрослые</i> : Внутри: начинают с 250 мг/прием 3 раза в сутки; можно повышать дозу до максимальной 3 г/сут. В/в: по 0,25–1 г каждые 6 ч (максимально — 4 г/сут). При поражении почек период между приемом препарата увеличивают	<i>Предостережение</i> : развивается толерантность к действию препарата, поэтому длительное лечение требует одновременного назначения диуретиков. <i>Побочные эффекты</i> : сонливость, угнетение сознания, головная боль, сухость во рту, лихорадка, озноб, головокружение, задержка жидкости, периферические отеки, поражение печеночных клеток, холестатическое поражение печени, цирроз, панкреатит, тошнота, рвота, диарея, гемолитическая анемия, положительная проба Кумбса, лейкопения, тромбоцитопения, парестезии, слабость, гипотензия, брадикардия. <i>Контроль</i> : АД, ферменты печени, проба Кумбса (прямая)
Метиленовый синий Urolene Blue. Раствор для инъекций: 10 мг/мл. Таблетки: 65 мг	Антидот при отравлении цианидами и другими метгемоглобин-образователями (способствует превращению метгемоглобина в гемоглобин, взаимодействует с цианидом с образованием цианметгемоглобина). <i>Дети и взрослые</i> : Метгемоглобинемия: в/в 1–2 мг/кг; через час эту дозу можно повторить (при необходимости). Недостаточность НАДН-метгемоглобинредуктазы: внутрь 1–1,5 мг/кг/сут (назначают с аскорбиновой кислотой в дозе 5–8 мг/кг/сут)	<i>Предостережение</i> : избегать назначения при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и почечной недостаточности. <i>Побочные эффекты</i> : голубой цвет мочи и кала, анемия
Метилпреднизолон Solu-Medrol (раствор для инъекций). Depo-Medrol (раствор для в/м инъекций). Medrol (таблетки), международное название. Мазь для местного применения	Противовоспалительный препарат и иммунодепрессант — кортикостероид для лечения аллергических, воспалительных заболеваний и новообразований, а также острой травмы спинного мозга. <i>Дети</i> : Противовоспалительное и иммунодепрессивное действие: Внутри, в/м, в/е: 0,5–2 мг/кг/сут в 2–4 приема. Люпус-нефрит: в/в 30 мг/кг через день (всего 6 введений). Острая травма спинного мозга: в/в 30 мг/кг в течение 15 мин, через 45 мин начинают непрерывную инфузию со скоростью 5,4 мг/кг/ч в течение 23 ч. Внутри: 2–60 мг/сут в 1–4 приема. В/в: по 40–250 мг каждые 4–6 ч. В/м: 10–80 мг/сут	<i>Предостережение</i> : избегать назначения при иммунизации живыми вакцинами, а также при наличии у пациента грибковой инфекции либо туберкулеза. <i>Побочные эффекты</i> : гипертензия, периферические отеки, нервозность, возбуждение, психоз, идиопатическая внутричерепная гипертензия, головная боль, эмоциональная лабильность, делирий, эйфория, гипергликемия, гипокальциемия, алкалоз, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, синдром Кушинга, атрофия кожи, кровоподтеки, гиперпигментация, язвенная болезнь, мышечная слабость, остеопороз, боль в суставах, задержка роста, катаракта, глаукома, иммунодефицит <i>Комментарий</i> : см. для сравнения Гидрокортизон

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Метилфенидат Ritalin, международное название. Таблетки: 5, 10, 20 мг. Таблетки длительного действия: 20 мг	Синдром нарушения внимания, нарколепсия, дополнительный препарат для лечения боли (стимулятор ЦНС). <i>Дети старше 5 лет:</i> 0,3–0,6 мг/кг/прием (максимально — 2 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> по 10 мг 2–3 раза в день (максимально — 60 мг/сут)	<i>Предостережения:</i> не показан пациентам с двигательным тиком, синдромом Жилля де ла Туретта, при выраженном возбуждении или психозе. Частое назначение в высоких дозах может вызвать зависимость. <i>Побочные эффекты:</i> нервозность, бессонница, возбужденные, анорексия, тики, задержка роста, зависимость (при обычных дозах не развивается)
Метимазол Tapazole. Таблетки: 5, 10 мг	Гипертиреоз (блокирует процесс йодирования в щитовидной железе, ингибирует синтез гормонов тиреоидных гормонов). <i>Дети:</i> начинают с 0,4 мг/кг/сут, затем назначают поддерживающую дозу 0,2 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 5 мг/кг/прием каждые 8 ч; поддерживающая доза — 5–15 мг/сут (максимально — 60 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> лихорадка, сыпь, лейкопения, агранулоцитоз, волчаночный синдром, тошнота, рвота, боль в животе, утрата вкусовых ощущений, холестатическая желтуха, запор, увеличение массы тела. <i>Контроль:</i> оценка функции щитовидной железы
Метогекситал Brevital. Раствор для инъекций	Вводная анестезия и поддержание общей анестезии (барбитурат ультракороткого действия). <i>Дети:</i> в/м (перед оперативным вмешательством) 5–10 мг/кг; в/в (вводная анестезия) 1–2 мг/кг; ректально 20–35 мг/кг. <i>Взрослые:</i> в/в (вводная анестезия) 50–120 мг, затем по 20–40 мг каждые 4–7 мин	<i>Побочные эффекты:</i> апноэ, угнетение дыхания, икота, ларингоспазм, гипотензия, судорожные подергивания и ригидность скелетной мускулатуры, тремор, судороги, головная боль, тошнота, рвота
Метокарбамол Robaxin, международное название. Раствор для инъекций: 100 мг/мл. Таблетки: 500, 750 мг	Мышечные спазмы (миорелаксант скелетной мускулатуры, оказывает угнетающее действие на ЦНС). <i>Дети:</i> (лечение столбняка) в/в по 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 3 дней. <i>Взрослые:</i> в/в по 1–2 г каждые 6 ч; внутрь по 1,5 г 3–4 раза в день в течение 2–3 дней, затем дозу снижают до 4–4,5 г/сут	<i>Побочные эффекты:</i> обморок, брадикардия, гипотензия, сонливость, головокружение, головная боль, тошнота, металлический привкус во рту
Метоклопрамид Reglan, международное название. Раствор для инъекций: 5 мг/мл. Таблетки: 5, 10 мг. Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл. Сироп: 5 мг/5 мл	Диабетический гастропарез, гастроэзофагеальный рефлюкс и тошнота на фоне химиотерапии или после оперативного вмешательства (блокирует дофаминовые рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне, стимулирует моторику ЖКТ и повышает тонус желудочно-пищеводного сфинктера). <i>Новорожденные, дети грудного и старшего возраста:</i> Гастроэзофагеальный рефлюкс: в/в, внутрь по 0,033–0,1 мг/кг каждые 8 ч. <i>Дети:</i> Купирование рвоты после оперативного вмешательства: в/в по 0,1–0,2 мг/кг каждые 6–8 ч по потребности. Купирование рвоты на фоне химиотерапии: внутрь, в/в по 1–2 мг/кг каждые 2–4 ч (для профилактики эстралпрамидных реакций предварительно назначают дифенгидрамин). <i>Взрослые:</i> Купирование рвоты: внутрь, в/в по 1–2 мг/кг каждые 2–4 ч. Гастроэзофагеальный рефлюкс: внутрь по 10–15 мг 4 раза в день. При угнетении функции почек дозу снижают	<i>Предостережение:</i> может провоцировать судороги, вызывать острую лекарственную дистонию, обострять течение бронхиальной астмы (при использовании лекарственных форм, содержащих сульфиды)
Метозолон Zaxolun, Muxkoh. Таблетки	Гиперволемиа (стимуляция диуреза, торможение реабсорбции натрия в дистальных канальцах). <i>Дети:</i> 0,2–0,4 мг/кг/сут в 1–2 приема. <i>Взрослые:</i> 2,5–20 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> нарушение водно-электролитного баланса, гипергликемия, гипокальциемия, гипомагнемия, тошнота, рвота, патология системы крови
Метопролол Lopressor. Раствор для инъекций: 1 мг/мл. Таблетки: 50, 100 мг.	Лечение гипертонии, тахикардии, аортального стеноза, профилактика мигрени (селективный блокатор β_1 -адренорецепторов). <i>Дети:</i> внутрь 1–5 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь 100–450 мг/сут в 2–3 приема; в/в по 5 мг каждые 2 мин (всего 3 введения)	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение сознания, утомляемость, мышечная слабость, брадикардия, снижение периферического кровотока, обострение сахарного диабета и бронхиальной астмы, бессонница, кошмары

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм и действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Метотрексат Международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 2,5 мг	Новообразования, псориаз, ревматоидный артрит (антиметаболит, ингибирование ДНК и синтеза пуринов). <i>Дети:</i> Ювенильный ревматоидный артрит: внутрь, в/м 5–15 мг/м ² /нед. однократно. Противоопухолевая терапия: внутрь, в/м по 7,5–30 мг/м ² каждые 1–2 нед.; в/в 10–33 г/м ² болюсно или в виде инфузии в течение 6–42 ч. <i>Взрослые:</i> Ревматоидный артрит: внутрь 7,5 мг 1 раз в неделю. Псориаз: внутрь, в/м 10–25 мг 1 раз в неделю. Противоопухолевая терапия: внутрь, в/м, в/в 25–50 мг/м ² /нед. Угнетение функции почек: КК 61–80 мл/мин — дозу снижают на 25%. КК 51–60 мл/мин — дозу снижают на 33%. КК 10–50 мл/мин — дозу снижают на 50–70%	<i>Предостережение:</i> препарат противопоказан при тяжелом заболевании печени или почек. <i>Побочные эффекты:</i> гепатотоксичность, нефропатия, васкулит, недомогание, утомляемость, энцефалопатия, головная боль, судороги, озноб, лихорадка, цистит, стоматит, энтерит, тошнота, рвота, диарея, алопеция, фотосенсибилизация, усиление или ослабление пигментации кожи, крапивница, артралгия, гиперурикемия, угнетение кроветворения (начало — через 7 дней, минимальный уровень форменных элементов — 10 дней, восстановление — 21 день). <i>Контроль:</i> концентрация метотрексата (токсическая — более 10 ⁻⁷ моль/л в течение более 40 ч). Необходимо обеспечить адекватную водную нагрузку и ощелачивание мочи
Метформин Glucophage. Таблетки: 500, 850, 1000 мг	Сахарный диабет типа 2, повышение чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, гипогликемическое действие. <i>Дети 10–16 лет:</i> начинают с 500 мг/прием 2 раза в день после еды; повышают дозу на 500 мг еженедельно до развития ответа (максимально — 2000 мг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 850 мг ежедневно или по 500 мг 2 раза в день; повышают на 500 мг 1 раз в неделю или 850 мг каждые 2 нед. до развития ответа или достижения максимальной дозы 2550 мг/сут	<i>Предостережение:</i> препарат не показан при КК < 60 мл/мин, уровне сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл (мужчины) или > 1,4 мг/дл (женщины). Необходим контроль лактацидоза. Лечение прекращают при любых процессах, который предрасполагает к метаболическому ацидозу или поражению почек, до разрешения патологического состояния. Прием алкоголя противопоказан. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, диарея, нарушение процессов переваривания, вздутие живота
Мефенитоин Mesantoin. Таблетки: 100 мг	Тонико-клонические и парциальные судорожные припадки (снижает ток ионов натрия через клеточную мембрану). <i>Дети:</i> 3–15 мг/кг/сут в 3 приема. <i>Взрослые:</i> начинают с 50–100 мг/сут; затем повышают еженедельно на 50–100 мг (максимально — 800 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, смазанная речь, психические отклонения, спутанное сознание, тошнота, рвота, запор, лейкопения, гепатит, нечеткое зрение, нистагм, светобоязнь, лимфаденопатия. <i>Контроль:</i> общий уровень мефенитоина (25–40 мкг/мл)
Мефобарбитал Mebaral. Таблетки: 32, 50, 100 мг	Седативное средство, лечение эпилепсии (повышает порог судорожной готовности). <i>Дети:</i> 4–10 мг/кг/сут в 2–4 приема. <i>Взрослые:</i> 200–600 мг/сут в 2–4 приема	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, заторможенность, спутанное сознание, угнетение сознания, парадоксальное возбуждение, психологическая и физическая зависимость, запор, тошнота, рвота. <i>Контроль:</i> концентрация фенобарбитала (терапевтический уровень — 10–40 мкг/мл)
Мидазолам Versed. Раствор для инъекций: 1, 5 мг/мл. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Седативное, противосудорожное действие (бензодиазепин, увеличивает содержание ГАМК). <i>Новорожденные:</i> непрерывная в/в инфузия со скоростью 0,15–0,5 мкг/кг/мин для седации; можно вводить в/в болюсно по 0,05–0,15 мг/кг каждые 2–4 ч. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> Эпилептический статус: в/в нагрузочная доза — 0,15 мг/кг, затем переходят к непрерывной инфузии со скоростью 1 мкг/кг/мин. Седация: в/в нагрузочная доза — 0,05–0,2 мг/кг, эту дозу повторяют каждые 1–2 ч либо начинают непрерывную в/в инфузию со скоростью 1–2 мкг/кг/мин. Интраназально: по 2,5 мг (0,5 мл) в каждую ноздрю (общее количество — 5 мг), используя раствор для инъекций с концентрацией 5 мг/мл. <i>Дети > 12 лет:</i> по 0,5 мг каждые 3–4 мин до достижения эффекта. <i>Взрослые:</i> по 0,5–2 мг каждые 2 мин до достижения эффекта (обычно 2–5 мг)	<i>Побочные эффекты:</i> известно несколько случаев развития миоклонуса и продолжительных двигательных расстройств у новорожденных, которые принимали мидазолам. При резкой отмене препарата возможна реакция отмены. К побочным эффектам также относят седативное действие, амнезию, парадоксальное возбуждение, нечеткость зрения, диплопию, жжение в носу, апноэ, угнетение дыхания
Микофенолата мофетил CellCept. Капсулы: 250 мг	Профилактика реакции отторжения трансплантата, используют в комбинации с иными препаратами (активный метаболит — микофеноловая кислота — ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, появление Т-лимфоцитов и секрецию антител). <i>Дети:</i> по 600 мг/м ² 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 1000 мг 2 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, бессонница, головокружение, лихорадка, головная боль, угнетение функции костного мозга, тремор, боль в поясничной области, миалгия, одышка, кашель, фарингит, гематурия, почечный канальцевый некроз, лимфопролиферативные заболевания

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Митоксантрон, DNAD Novantrone. Раствор для инъекций	Химиотерапия опухолей (аналог антрациклинов, ингибирует синтез ДНК и РНК в течение всего клеточного цикла). Острый нелимфобластный лейкоз. <i>Дети до 2 лет:</i> 0,4 мг/кг/сут в течение 3–5 дней. <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> 8–12 мг/м ² /сут в течение 5 дней. Солитарные опухоли: <i>Дети:</i> по 18–20 мг/м ² каждые 3–4 нед. или еженедельно в дозе 5–8 мг/м ² . <i>Взрослые:</i> по 12–14 мг/м ² каждые 3–4 нед. (максимальная общая доза — 80–120 мг/м ²)	<i>Побочные эффекты:</i> кардиотоксичность (менее выражена по сравнению с остальными антрациклинами), судороги, головная боль, лихорадка, повышение активности печеночных ферментов, почечная недостаточность, конъюнктивит, угнетение кроветворения (начало — через 7–10 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14 дней, восстановление — 21 день)
Митомидин Mutamycin. Раствор для инъекций	Химиотерапия опухолей (антибиотик из группы алкилирующих средств, ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети и взрослые:</i> В зависимости от схемы лечения; чаще всего — в/в в дозе 3 мг/м ² /сут в течение 5 дней каждые 4–6 нед.; для подготовки к трансплантации костного мозга вводят до 40–50 мг/м ² однократно	<i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, угнетение кроветворения (начало — через 21 день, минимальный уровень форменных элементов — 36 дней, восстановление — 42–56 дней), покалывание в конечностях, парестезии, алопеция, изменение цвета ногтевого ложа, язвы ротовой полости, сердечная недостаточность (в дозе более 30 мг), интерстициальный пневмонит, пневмосклероз
Молиндона гидрохлорид Moban. Таблетки: 5, 10, 25, 50, 100 мг. Концентрат для приема внутрь: 20 мг/мл	Психозы (механизм действия аналогичен хлорпромазину, но более выражено экстрапирамидное действие и в меньшей степени — седативный эффект). <i>Дети:</i> 3–5 лет: 1–2,5 мг/кг/сут в 4 приема. 5–12 лет: 0,5–1 мг/кг/сут в 4 приема. <i>Взрослые:</i> 50–225 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> экстрапирамидные эффекты, акатизия, дискинезии, запор, нечеткость зрения, ортостатическая гипотензия, судороги, злокачественный нейролептический синдром, сухость во рту, увеличение массы тела, галакторея, задержка мочи, агранулоцитоз, лейкопения, пигментация сетчатки
Мовтелукаст Сингуляр. Таблетки: 4 мг (жевательные), 5 мг (жевательные), 10 мг	Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы (блокатор рецепторов лейкотриенов LTD ₄). <i>Дети 2–5 лет:</i> 4 мг 1 раз в день вечером. 6–14 лет: 5 мг 1 раз в день вечером. >15 лет и взрослые: 10 мг 1 раз в день вечером	<i>Побочные эффекты:</i> головная боль, головокружение, диспепсия, утомляемость, повышение активности печеночных ферментов
Морфин Международное название. Раствор для инъекций, раствор для приема внутрь, свечи. Таблетки, длительного действия (SR). Таблетки, контролируемого действия (CR). Таблетки.	Купирование умеренной и тяжелой боли (наркотический анальгетик). <i>Новорожденные:</i> в/в, в/м, п/к. Обезболивание: по 0,05–0,2 мг/кг каждые 2–4 ч либо в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 0,025–0,05 мг/кг/ч. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> в/в, в/м, п/к по 0,1–0,2 мг/кг каждые 2–4 ч; внутрь по 0,2–0,5 мг/кг каждые 4–6 ч. <i>Подростки > 12 лет:</i> в/в 3–4 мг через 5 мин при необходимости можно повторить. <i>Взрослые:</i> внутрь по 10–30 мг каждые 4 ч или CR-таблетки по 15–30 мг каждые 8–12 ч; в/в, в/м, п/к по 2,5–20 мг каждые 2–6 ч по мере необходимости либо в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 0,8–10 мг/ч	<i>Предостережение:</i> по прошествии более 5–7 дней постоянного приема может развиться физическая зависимость; в подобных случаях дозу снижают постепенно. Некоторые препараты содержат сульфиты. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, тошнота, рвота, запор, седативное действие, спутанность сознания, снижение количества мочи, угнетение дыхания
Мупироцин Vastoban. Мазь: 2%	Местное лечение импетиго и других кожных инфекций, вызванных грамположительной флорой (ингибирует синтез бактериальных белков и РНК). <i>Дети и взрослые:</i> наносить на пораженную область 4–5 раз в день. Интраназально (для устранения <i>Staphylococcus aureus</i> со слизистой оболочки носа): небольшое количество препарата наносят на слизистую оболочку носа 2–4 раза в день в течение 5–14 дней	<i>Побочные эффекты:</i> покалывание и раздражение в месте применения
Муромонаб-CD3, ОКТ3 Ортоклон ОКТ3. Раствор для инъекций: 5 мг/5 мл	Острая реакция отторжения трансплантата после трансплантации почки (взаимодействует с циркулирующими Т-лимфоцитами, облегчает их опсонизацию ретикулоэндотелиальной системой, способствует удалению неизмененного CD3-компонента антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов). <i>Дети до 12 лет:</i> 0,1 мг/кг/сут в течение 10–14 дней; а при массе тела <30 кг назначают 2,5 мг/сут в течение 10–14 дней. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> 5 мг/сут в течение 10–14 дней	<i>Предостережение:</i> возможно развитие тяжелых реакций при первом приеме препарата, поэтому перед первым приемом муромонаб-CD3 за 2–6 ч рекомендовано в/в введение 1 мг/кг метилпреднизолона, а через 30 мин после каждого приема муромонаба — 100 мг гидрокортизона в/в (дозу кортикостероидов можно изменять по мере необходимости)

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
		<p><i>Побочные эффекты:</i> одышка, отек легких, лихорадка, озноб, тремор, тошнота, рвота, диарея, головная боль, ригидность затылочных мышц, светобоязнь, гриппоподобные симптомы.</p> <p><i>Контроль:</i> минимальный уровень препарата (при поддержании его в пределах 1 мкг/мл количество CD3-лимфоцитов остается небольшим)</p>
<p>Надолол Corgard. Таблетки: 20, 40, 80, 120, 160 мг</p>	<p>Противоаритмическое, гипотензивное средство; препарат для профилактики мигрени (неселективный антагонист β-адренорецепторов).</p> <p><i>Дети:</i> 0,5–2,5 мг/кг внутрь ежедневно для лечения наджелудочковой тахикардии.</p> <p><i>Взрослые:</i> 40 мг ежедневно; затем дозу повышают до достижения желаемого эффекта (обычная доза — от 40–80 до 640 мг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> не следует использовать у пациентов с бронхиальной астмой, бронхоспазмом или тяжелой сердечной недостаточностью. Дозу препарата контролируют с учетом функции почек (особенно при снижении КК менее 50 мл/мин).</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, сердечная недостаточность, бронхоспазм.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> другие гипотензивные препараты, диуретики. Обладает антагонизмом в отношении других β-симпатомиметиков (например, альбутерола)</p>
<p>Налоксон Narcan, международное название. Раствор для инъекций: 0,4 мг/мл. Раствор для инъекций для новорожденных: 0,02 мг/мл</p>	<p>Антагонист всех опиатных рецепторов, используется для лечения передозировки, отравления опиатными препаратами.</p> <p><i>Новорожденные и дети:</i> 0,1 мг/кг в/в (максимальная доза — 2 мг). При отсутствии ответа повторять каждые 2–3 мин до достижения желаемого эффекта. Можно применять в виде непрерывной в/в инфузии</p>	<p><i>Предостережение:</i> может спровоцировать острый синдром отмены наркотических анальгетиков. Длительность действия многих опиатов больше, чем налоксона, что требует повторного назначения последнего. Налоксон вводят в/в болюсно</p>
<p>Нальбуфин Nubain. Раствор для в/в, в/м, п/к введения: 10 мг/мл</p>	<p>Анальгетик (агонист-антагонист опиатных рецепторов для лечения умеренной и сильной боли).</p> <p><i>Дети 1 года и старше:</i> в/в, в/м, п/к по 0,1–0,2 мг/кг каждые 3–4 ч. Максимальная однократная доза — 20 мг; максимальная суточная доза — 160 мг</p>	<p><i>Предостережение:</i> подобно другим наркотическим анальгетикам, может стимулировать выделение гистамина и вызывать угнетение сознания и дыхания. Применяют с осторожностью при болезнях печени и в сочетании с иными препаратами, способными угнетать дыхание. Возможно развитие зависимости.</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, седативное действие, угнетение дыхания. Антагонист — налоксон</p>
<p>Напроксен Aleve, Anaprox, Naprosyn, международное название. Таблетки: 220, 250, 275, 375, 550 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл</p>	<p>НПВС, используемое для лечения легкой и умеренной боли, воспаления, лихорадки (ингибирует синтез простагландинов).</p> <p><i>Новорожденные:</i> не используется из-за возможного отрицательного воздействия на функцию почек.</p> <p><i>Дети:</i> по 5–7 мг/кг внутрь каждые 8–12 ч.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 250–375 мг внутрь каждые 8–12 ч (максимально — 1250 мг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> желудочно-кишечные нарушения/раздражение, обратимое нарушение агрегации тромбоцитов. Не назначают новорожденным в возрасте до 3 мес.</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> головокружение, раздражение ЖКТ, сыпь, угнетение функции почек (зависит от возраста)</p>
<p>Натрия полистиролсульфонат Kaexalate, международное название. Порошок для приготовления суспензии</p>	<p>Ионообменная смола, применяемая для замены калия на натрий при лечении гиперкалиемии.</p> <p><i>Дети:</i> по 4 г/кг/сут внутрь каждые 4–8 ч; ректально по 4–12 г/кг/сут каждые 2–6 ч.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 15 г внутрь каждые 6–12 ч</p>	<p><i>Предостережение:</i> тщательно контролировать уровень калия сыворотки крови. Не смешивать с жидкостями, содержащими калий (например, с апельсиновым соком).</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> схваткообразная боль, вздутие живота, гипокалиемия</p>
<p>Натрия тиосульфат Tinver, международное название. Раствор для инъекций: 100, 250 мг/мл</p>	<p>Антидот для цианоидов (нитропруссид натрия) и цисплатина. Усиливает детоксикацию цианида, активируя тиосульфатсульфидтрансферазу.</p> <p>Профилактика побочных эффектов нитропруссид натрия</p> <p><i>Дети и взрослые:</i> 1 г тиосульфата натрия на каждые 100 мг введенного нитропруссид (можно вводить одновременно).</p> <p>Профилактика побочных эффектов цисплатина</p> <p><i>Взрослые:</i> 12 г вводят в/в в течение 6 ч до или одновременно с введением цисплатина. Альтернативная схема: 9 г/м² в/в болюсно, затем начинают непрерывную в/в инфузию со скоростью 1,2 г/м²/ч в течение 6 ч до или одновременно с введением цисплатина</p>	<p><i>Предостережение:</i> быстрое в/в введение может вызывать гипотензию.</p> <p><i>Побочные эффекты:</i> очень редки (гипотензия, раздражение в месте инъекции)</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Недокромил Tilade. Аэрозоль: 1,75 мг/нажатие	Длительное лечение бронхиальной астмы, аллергических заболеваний. Стабилизатор тучных клеток (также стабилизирует мембрану других клеток, которые выделяют медиаторы нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов); НПВС <i>Дети и взрослые:</i> по 1–2 вдоха 2–4 раза в сутки. Дозу подбирают в соответствии с эффектом	<i>Предостережение:</i> эффективен только при длительном приеме. Не вызывает бронходилатации. <i>Побочные эффекты:</i> дисфония, раздражение/боль в груди
Неостигмин Prostigmin, международное название. Таблетки: 15 мг (в виде бромида). Раствор для инъекций: 0,25; 0,5; 1 мг/мл (в виде метилсульфата)	Миастения; антагонист недеполяризующих миорелаксантов. Конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы, усиливает действие эндогенного ацетилхолина. <i>Дети:</i> по 0,01–0,04 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 2–4 ч; подбирать дозу до достижения желаемого эффекта. Для предупреждения эффектов недеполяризующих миорелаксантов: 0,025–1 мг/кг/прием (максимальная доза для взрослых — 5 мг)	<i>Предостережение:</i> пациенты с бронхиальной астмой/бронхоспазмом, брадикардией. Не обладает антагонизмом в отношении сукцинилхолина. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, схваткообразная боль в животе, учащение мочеиспускания
Ниацин Nicobid, международное название. Таблетки: 25, 50, 100, 250, 500 мг. Таблетки длительного действия: 150, 250, 500, 750 мг. Капсулы длительного действия: 125, 250, 300, 400, 500 мг. Эликсир: 50 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 100 мг/мл	Витаминотерапия (витамин В ₃), применяется при гиперлипидемии и как вазодилатор. <i>Дети:</i> в/в, в/м, п/к, внутрь, дозу подбирают до развития желаемого эффекта (максимально — 10 мг/кг/сут)	<i>Предостережение:</i> медленно увеличивать дозу; вводить препарат в/в медленно для профилактики/снижения выраженности приливов. <i>Побочные эффекты:</i> приливы, тахикардия, головокружение, гиперурикемия. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных препаратов
Нифедипин Adalat, Procardia, международное название. Капсулы (с жидким содержимым): 10, 20 мг. Таблетки длительного действия: 30, 60, 90 мг. Капсулы длительного действия: 30, 60, 90 мг	Гипотензивное средство, антиаритмический препарат из группы блокаторов кальциевых каналов. <i>Новорожденные и дети:</i> лечение гипертонических кризов — по 0,25–0,5 мг/кг внутрь, под язык каждые 4–6 ч (максимально — 10 мг). Гипертрофическая кардиомиопатия: по 0,2–0,3 мг/кг внутрь каждые 8 ч. <i>Взрослые:</i> 10 мг/прием, дозу увеличивают до развития желаемого эффекта (максимально — 120–180 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> не следует делить или толочь таблетки длительного действия. <i>Побочные эффекты:</i> острая тяжелая гипотензия, приливы, головокружение. При назначении на голодный желудок действие препарата более быстрое. Сопутствующий прием грейпфрутового сока может повысить биодоступность и эффективность препарата. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> циметидин, циклоспорин, фенитоин, возможно, дигоксин. <i>Комментарий:</i> предпочтительно назначать препарат внутрь, а не под язык. Эффект развивается только при попадании препарата в желудок. Капсулы содержат примерно 10 мг в 0,34 мл и 20 мг в 0,45 мл
Норадреналин битартрат Levorphed. Раствор для инъекций: 1 мг/мл основного вещества	Гипотензия/шок. Симпатомиметик, агонист адренорецепторов. <i>Дети:</i> непрерывная в/в инфузия со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин; скорость введения подбирают до развития желаемого эффекта (максимальная скорость введения — 2 мкг/кг/мин)	<i>Предостережение:</i> подкожное введение может вызвать тяжелый некроз тканей. Препарат непрерывно вводят в крупные вены. Необходимо обеспечить нормализацию водного баланса пациента. Препарат может вызывать выраженную вазоконстрикцию. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, аритмии, головная боль. Доза препарата рассчитывается на основании количества норадреналина
Нортириптин Aventyl, Pamelor, международное название. Капсулы: 10, 25, 50, 75 мг. Раствор: 10 мг/5 мл	Трициклический антидепрессант, применяется для лечения ночного недержания мочи: ингибитор обратного захвата норадреналина/серотонина в синапсах ЦНС. <i>Дети:</i> Ночное недержание мочи: 10–20 мг/сут, возможно увеличение дозы до максимальной 40 мг/сут. Депрессия: внутрь 1–3 мг/кг/сут (на ночь), дозу подбирают до достижения эффекта. Можно назначать дробно, каждые 6 ч (обычная максимальная доза — 150 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> избегать применения у пациентов с нарушением АВ-проводимости, заболеваниями сердца. При поражении печени необходим аккуратный подбор доз. <i>Побочные эффекты:</i> холинолитический эффект (сухость во рту, тахикардия, нечеткость зрения, задержка мочи), седативное действие. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> клонидин, ингибиторы MAO

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Оксид азота Нитропруссид Nitride, международное название. Раствор для инъекций: 10, 25 мг/мл	Гипотензивное средство, препарат для лечения сердечной недостаточности, дозу подбирают на основании уровня АД. <i>Дети и взрослые:</i> непрерывная в/в инфузия со скоростью 0,3–0,5 мкг/кг/мин; скорость регулируют в зависимости от желаемого уровня АД; редко используют скорость > 6 мкг/кг/мин (возможная максимальная доза — 8 мкг/кг/мин)	<i>Предостережение:</i> метаболизируется с образованием тиоцианата/цианида, который при угнетении функции почек может накапливаться. <i>Побочные эффекты:</i> выраженная гипотензия, тахикардия, угнетение функции щитовидной железы, ацидоз, судороги. Токсическое действие цианида — метаболический ацидоз, метгемоглобинемия (кожа приобретает розовый оттенок). Вводят в/в непрерывно. Раствор защищают от воздействия прямых солнечных лучей. Совместное назначение тиосульфата позволяет предупредить развитие токсичности (10 мл тиосульфата на 1 мг нитропруссиды)
Оксибутинин Ditropan, международное название. Таблетки: 5 мг. Сироп: 5 мг/5 мл	Спазмолитик мочевых путей. Расслабляет гладкую мускулатуру. М-холиноблокатор. <i>Дети:</i> по 0,2 мг/кг внутрь каждые 6–12 ч (максимально — по 5 мг внутрь каждые 8 ч). <i>Взрослые:</i> 5 мг на прием до 4 раз в день	<i>Предостережение:</i> пациенты с болезнями печени и/или почек. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сонливость, седативное действие, сухость во рту, нечеткость зрения. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> суммация побочного холинолитического эффекта/угнетения ЦНС (например, при одновременном приеме антигистаминных препаратов)
Оксикодон (Различные торговые названия, международное название). Таблетки: 5 мг	Опиатный анальгетик для лечения умеренной и сильной боли. <i>Дети:</i> по 0,05–0,15 мг/кг внутрь каждые 4–6 ч (максимально — 5 мг). <i>Взрослые:</i> по 5 мг внутрь каждые 4–6 ч (максимально — 5 мг)	<i>Предостережение:</i> подобно другим наркотическим анальгетикам, может вызывать высвобождение гистамина и угнетение функции ЦНС/дыхания. С осторожностью назначают при болезнях печени или совместно с иными препаратами, угнетающими дыхание. Возможно развитие зависимости. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, седативное действие, угнетение дыхания. Антагонист — налоксон
Оскарбазепин Trileptal. Таблетки в пленочной оболочке: 150, 300, 600 мг. Суспензия: 300 мг/5 мл	Лечение эпилепсии (за исключением абсансов). <i>Дети 3–17 лет:</i> начинают с 8–10 мг/кг/сут в 2 приема (максимально — 600 мг/сут); дозу повышают в течение 2 нед. до 30–45 мг/кг/сут в 2 приема до достижения эффекта. <i>Взрослые:</i> начинают в дозе 600 мг/сут в 2 приема, затем постепенно увеличивают в течение 2–4 нед. до 1200 мг/сут в 2 приема (максимально — 2400 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> при снижении КК < 30 мл/мин дозу снижают вдвое. Токсическое действие связано в первую очередь с влиянием на ЦНС (головная боль, сонливость, головокружение и др.) и ЖКТ (тошнота, рвота); возможно развитие диплопии и гипонатриемии
Октреотид Sandostatин. Раствор для инъекций: 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1 мг/мл	Антисекреторное средство, аналог соматостатина. <i>Дети:</i> Секреторная диарея: по 1–10 мкг/кг в/в, п/к каждые 12 ч, дозу подбирают до достижения эффекта. Можно назначать в виде непрерывной в/в инфузии. <i>Взрослые:</i> лечение ВИПома — по 100–150 мкг в/в, п/к каждые 12 ч	<i>Предостережение:</i> непрерывное длительное применение препарата (несколько месяцев) может вызвать желчнокаменную болезнь, гипотиреоз. <i>Побочные эффекты:</i> приливы, головокружение, гипо/гипергликемия. Вводить в/в в течение 20–30 мин или в/в болюсно в течение 3 мин
Оланзапин Зургеа Таблетки: 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20 мг	Антипсихический нейролептик, антагонист моноаминов с высоким сродством к рецепторам серотонина, дофамина, гистамина, а также М-холинорецепторам и α_1 -адренорецепторам. Истинный механизм действия не установлен. <i>Дети:</i> начинают с 2,5–5 мг ежедневно; еженедельно повышают дозу на 2,5–5 мг, достигая 15–20 мг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 5–10 мг/сут; повышают на 5 мг еженедельно до достижения эффекта (максимально — 20 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> постуральная гипотензия, сонливость, тремор, головокружение, акатизия, астеня, сухость во рту, запор, диспепсия, повышение аппетита, увеличение массы тела, гипергликемия; у женщин — аменорея и вагинит
Олсалазин Dipentum. Капсулы: 10, 20, 250 мг	Противовоспалительный препарат, производное 5-аминосалициловой кислоты, применяется для лечения воспалительных заболеваний кишечника. <i>Взрослые:</i> по 500 мг 2 раза в день	<i>Предостережение:</i> применять после еды. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, схваткообразная боль в животе, диарея, головокружение, сыпь, желчнокаменная болезнь

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Омепразол Prilosec. Капсулы: 10, 20 мг	Гиперхлоргидрия/язвенная болезнь. Ингибитор H^+,K^+ -АТФазы париетальных клеток желудка. <i>Дети:</i> 0,6–0,7 мг/кг внутрь ежедневно. Дозу можно увеличивать до достижения желаемого уровня рН желудочного содержимого. <i>Взрослые:</i> обычная доза — 20–40 мг/сут внутрь	<i>Предостережение:</i> гранулы препарата, содержащиеся в капсуле, необходимо проглатывать целиком, не разжевывая. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> может снизить клиренс диазепама и фенитоина, всасывание итраконазола и дигоксина
Ондансетрон Ondansetron. Таблетки: 4, 8 мг. Раствор для инъекций: 2 мг/мл	Противорвотное средство. Лечение тошноты/рвоты на фоне химиотерапии опухолей/после оперативного вмешательства, а также вследствие других причин (побочные эффекты лекарственных препаратов). Блокатор серотониновых 5-НТ3-рецепторов. <i>Новорожденные и дети:</i> по 0,15 мг/кг в/в каждые 8 ч; можно назначать в виде непрерывной в/в инфузии в дозе 0,45 мг/кг/сут (максимально — 24–32 мг/сут). Детская доза для приема внутрь для лечения легкой или умеренной тошноты/рвоты: по 4–8 мг каждые 8–12 ч	<i>Побочные эффекты:</i> головная боль, боль в груди. Не вызывает дистонии/седативного эффекта. <i>Комментарий:</i> биодоступность при приеме внутрь около 50 %. Препарат назначают внутрь примерно за 30 мин до начала химиотерапии
Памидронат натрия Aredia. Раствор для инъекций: 30, 60, 90 мг	Гиперкальциемия, болезнь Педжета (деформирующий остоз), несовершенный остеогенез, остеопения. Производное дифосфонатов, скапливается в зонах усиленного метаболизма костной ткани, препятствуя резорбции кости остеокластами. Доза зависит от сывороточного уровня кальция. <i>Дети:</i> 1 мг/кг/сут каждые 3 мес.; 10–40 мг/м ² в виде непрерывной в/в инфузии в течение 5–8 ч каждый месяц. <i>Взрослые:</i> сывороточный уровень кальция 12–13,5 мг/дл — 60–90 мг; сывороточный уровень кальция >13,5 мг/дл — 90 мг. До назначения повторной дозы ожидают развития полного эффекта в течение 7 дней. Болезнь Педжета: 30 мг/сут в течение 3 последовательных дней	<i>Предостережение:</i> лейкопения, тромбоз/флебит. Нельзя назначать с растворами для в/в введения, содержащими кальций. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, обморок, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипотиреоз, боль в костях
Панкреатин Различные торговые названия. Капсулы, таблетки, капсулы длительного действия, порошок	Заместительная терапия ферментов поджелудочной железы; отдельные препараты содержат различное количество липазы, амилазы и протеазы. <i>Дети и взрослые:</i> дозу подбирают на основании желаемой частоты и консистенции стула	<i>Предостережение:</i> при назначении избыточных доз возможно развитие запора; недостаточное количество вызывает стеаторею. Поскольку экзогенные ферменты поджелудочной железы инактивируются желудочным соком, следует по возможности использовать микрокапсулированные формы препаратов. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> снижение кислотности желудочного сока (назначение антагонистов H_2 -рецепторов/омепразола/антацидов) позволяет повысить эффективность. <i>Побочные эффекты:</i> сыпь, неприятные ощущения в животе, запор, гиперурикемия, аллергия
Панкуроний Pavulon, международное название. Раствор для инъекций: 1, 2 мг/мл	Анестетик/недеполяризующий миорелаксант. <i>Дети и взрослые:</i> по 0,04–0,1 мг/кг в/в каждые 20–30 мин. Дозу подбирают до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> при нарушении нервно-мышечной передачи может потребоваться перевод больного на ИВЛ. При угнетении функции почек дозу снижают. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, гипертензия, длительная мышечная слабость. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможно усиление мышечной слабости при назначении аминогликозидов, анестетиков и колистина
Папаверина гидрохлорид Cerespan, Pavabid, международное название. Капсулы: 150 мг. Таблетки длительного действия. Раствор для инъекций	Вазодилататор, противомигренозное средство. Миорелаксант гладкой мускулатуры. Часто используется в педиатрии для увеличения срока службы артериальных катетеров. <i>Дети:</i> 30 мг папаверина + 250 ЕД гепарина на 250 мл раствора для в/в введения (0,45–0,9% раствора натрия хлорида)	<i>Предостережение:</i> избегают назначения у новорожденных, так как возможно расширение сосудов, что провоцирует внутричерепное кровоизлияние. <i>Побочные эффекты:</i> приливы, тахикардия, гипотензия, головокружение. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> суммация гипотензивного эффекта

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Паральдегид Paral, международное название. Жидкая форма: 1 г/мл	Противосудорожный препарат, седативное средство. Оказывает общее угнетающее действие на ЦНС, применяется для вспомогательной терапии эпилептического статуса, не поддающегося лечению обычными средствами. Лечение алкогольного абстинентного синдрома. <i>Дети:</i> 0,15 мл/кг/прием внутрь, ректально. Можно повторять каждые 4–6 ч. Лекарственная форма для в/м введения в США отсутствует. <i>Взрослые:</i> 5–10 мл на прием	<i>Предостережение:</i> возможно в/м введение, однако место инъекции должно быть удалено от нервов из-за риска их поражения. Можно использовать только стеклянные шприцы/трубки, поскольку препарат взаимодействует с пластиком. Предпочтительно назначать ректально. Раствор для ректального введения смешивают с маслом в соотношении 2:1 (например, с оливковым маслом). <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, раздражение желудка, тромбофлебит
Парегорик Международное название. Жидкая форма: 5 мл препарата эквивалентно 2 мг морфина	Анальгетик, средство для лечения диареи. Камфорная настойка опия. <i>Дети:</i> по 0,25–0,5 мл/кг внутрь каждые 6–12 ч. <i>Взрослые:</i> по 5–10 мл внутрь каждые 6–12 ч. Абстинентный синдром у новорожденных: дозу подбирают с учетом эффекта	<i>Комментарий:</i> каждые 5 мл парегорика содержат 2 мг эквивалента морфина, 20 мг камфоры, 20 мг бензойной кислоты. Содержание алкоголя 45 %
Пароксетин Paxil. Таблетки: 10, 20, 40 мг. Суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл	Ингибитор обратного захвата серотонина. Эффективен для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, панических атак, а также страха общения. <i>Дети:</i> начинают с 10 мг ежедневно; еженедельно повышают на 10 мг/сут до максимальной дозы 60 мг/сут. <i>Взрослые:</i> начинают с 20 мг ежедневно, повышают на 10 мг/сут еженедельно до достижения эффекта или достижения максимальной дозы 60 мг/сут	<i>Предостережение:</i> нельзя резко отменять препарат из-за возможности развития синдрома отмены. Дозу снижают на 10 мг/сут каждые 5–7 дней. За исключением крайних случаев, нельзя назначать вместе с ингибиторами МАО. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, бессонница, тремор, нервозность, снижение аппетита, астения, тошнота, запор. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пароксетин ингибирует изофермент цитохрома 2D6 и может взаимодействовать с фенотиазинами и антиаритмическими средствами из группы 1С. Одновременное применение тиоридазина может повышать уровень последнего, приводя к увеличению скорректированного интервала $Q-T$ ($Q-T_c$) и повышению риска развития пируэтной тахикардии
Пегаспаргаза Opaspar. Раствор для инъекций	Противоопухолевый препарат, используемый в комплексной индукционной химиотерапии острого лимфобластного лейкоза. Другое название — PEG-L-аспарагиназа. <i>Дети и взрослые:</i> в/м, в/в по 2500 ЕД/м ² каждые 14 дней. Доза обычно зависит от конкретной схемы химиотерапии	<i>Предостережение:</i> гепатотоксическое действие, аллергические реакции. Противопоказана пациентам с панкреатитом, а также тяжелыми случаями кровотечения на фоне лечения аспарагиназой. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможное взаимодействие с метотрексатом, винкристином, кортикостероидами
Пемолли Cylert Таблетки: 18,75; 37,5; 75 мг. Жевательные таблетки: 37,5 мг	Стимулятор ЦНС, используется для лечения синдрома нарушения внимания. По своей структуре отличается от метилфенидата. <i>Дети:</i> 1 мг/кг/сут внутрь однократно каждое утро. Увеличивать дозу на 0,5 мг/кг/сут каждые 1–2 нед. до достижения эффекта. Обычная максимальная доза составляет 3 мг/кг/сут (примерно 112,5 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> бессонница, анорексия, снижение массы тела. <i>Побочные эффекты:</i> стимуляция ЦНС, судороги, гипертензия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, двигательные расстройства. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможно при назначении других стимуляторов ЦНС, симпатомиметиков
Пеницилламин Cuprimine, Deren. Калсулы: 12, 250 мг. Таблетки: 250 мг	Комплексон, обладающий высоким сродством к меди (лечение болезни Вильсона) и свищу. Также используется в качестве вспомогательного препарата для лечения тяжелого ревматоидного артрита. Болезнь Вильсона (— Коновалова): дозу подбирают таким образом, чтобы получить экскрецию меди с мочой на уровне > 1 мг/сут. <i>Новорожденные и дети:</i> по 20 мг/кг/сут внутрь каждые 6–12 ч (макс. — 1 г/сут). <i>Взрослые:</i> по 1 г/сут внутрь каждые 6–12 ч (максимально — 2 г). Отравление свинцом <i>Новорожденные и дети:</i> по 30–40 мг/кг/сут внутрь каждые 8–12 ч (макс. — 1,5 г/сут). <i>Взрослые:</i> по 1–1,5 г/сут внутрь каждые 8–12 ч. Ревматоидный артрит. <i>Дети:</i> 3 мг/кг/сут внутрь в 2 приема; дозу повышают каждые 2–3 мес. на 3 мг/кг/сут до максимальной дозы 10 мг/кг/сут	<i>Предостережение:</i> перекрестная аллергия с пенициллином. Не принимать после еды, а также с препаратами железа/цинка. <i>Побочные эффекты:</i> сыпь, зуд, тошнота, рвота, анемия, угнетение костного мозга, нефротический синдром, волчаночный синдром. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> другие металлы, препараты железа, золота, ртути, антималярийные средства

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Пентазоцин Talwin. Таблетки: 50 мг с налоксоном (50 мг). Раствор для инъекций: 30 мг/мл	Опиатный анальгетик для лечения умеренной и сильной боли. <i>Дети старше 14 лет и взрослые:</i> по 50 мг внутрь каждые 3–4 ч; дозу повышают до 100 мг, однако максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг/сут. Можно назначать в/м или в/в, при этом дозу для приема внутрь уменьшают на $1/3$	<i>Предостережение:</i> препараты общего угнетающего действия обладают слабым антагонизмом в отношении пентазоцина и могут спровоцировать синдром отмены. <i>Побочные эффекты:</i> угнетение ЦНС, тошнота, рвота, угнетение дыхания, высвобождение гистамина
Пентобарбитал Nembutal, международное название. Капсулы: 50, 100 мг. Эликсир: 18,2 мг/5 мл. Свечи: 30, 60, 120, 200 мг. Раствор для инъекций	Барбитурат короткого действия, который применяется как противосудорожное, седативное/снотворное средство и анестетик. Седативное действие <i>Дети:</i> по 2–6 мг/кг/сут внутрь, в/м каждые 6 ч. Можно назначать ректально в зависимости от массы тела: 4,5–10 кг — 30 мг, 10–18 кг — 30–60 мг, 18–36 кг — 60 мг, 36–50 кг — 60–120 мг. Пентобарбиталовая кома <i>Дети:</i> нагрузочная доза — 10–15 мг/кг в/в медленно в течение 1–2 ч под контролем АД и пульса. Поддерживающую терапию назначают в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч, повышая ее до 5 мг/кг/ч (до появления на ЭЭГ периодов электрического молчания)	<i>Предостережение:</i> гипотензия у пациентов с гиповолемией, инъекционные формы содержат полипропиленгликоль. <i>Побочные эффекты:</i> аритмии, брадикардия, гипотензия, угнетение дыхания, ларингоспазм, зависимость. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> может усиливать выведение печени многих лекарственных веществ, оральных контрацептивов, гризеофульвина, кортикостероидов. <i>Контроль:</i> концентрации фенобарбитала: седативный эффект — 1–5 мкг/мл; кома — 20–40 мкг/мл
Пентоксифиллин Trental. Таблетки длительного действия: 400 мг	Используется для лечения периферических сосудистых заболеваний (синдром Рейно), а также в научных целях — в качестве препарата, который снижает уровень ФНО, адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов. <i>Дети:</i> антиагрегант при болезни Кавасаки — по 20 мг/кг/сут внутрь каждые 8 ч. <i>Взрослые:</i> по 400 мг внутрь 3 раза в день	<i>Предостережение:</i> назначение после еды вызывает желудочно-кишечные нарушения. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, головокружение, тошнота, рвота. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> циметидин, возможное усиление действия варфарина, гепарина
Перекись мочевины Ушное средство, средство для размягчения ушной серы. Auro Ear Drops, Gly-Oxide для приема внутрь; Proxigel для приема внутрь; Murine Ear Drops. Гель, для приема внутрь: 11% (36 г). Раствор, для приема внутрь: 10% в глицерине (15; 22,5; 30; 60 мл). Ушные капли: 6,5% в глицерине (15, 30 мл)	Лечение легкого воспаления слизистой оболочки полости рта, включая десны и губы, удаление ушной серы (препарат выделяет перекись водорода, которая подавляет бактерии и размягчает ушную серу). <i>Дети и взрослые:</i> Гель: аккуратно втирать в пораженную область 4 раза в день. Раствор для приема внутрь: наносить по несколько капель раствора на пораженную область 4 раза в день в течение 7 дней (сплюнуть через 2–3 мин). Ушные капли: наклонить голову в сторону и закапать 5–10 капель в наружный слуховой проход (2 раза в день в течение 4 дней). Ввести ватный тампон и поддерживать наклонное положение головы в течение нескольких минут после закапывания	<i>Побочные эффекты:</i> местное раздражение
Пиридоксин Nestrex, международное название. Таблетки: 25, 50, 100 мг, таблетки длительного действия: 100 мг. Раствор для инъекций: 100 мг/мл	Витамин В ₆ применяется при алиментарном или лекарственном дефиците этого витамина (например, при лечении изониазидом, гидралазином), а также для лечения витамин В ₆ -зависимых судорог. Пиридоксинзависимые судороги <i>Дети:</i> 50–100 мг внутрь, в/м, в/в; поддерживающая доза — 50–100 мг/сут. Алиментарный дефицит <i>Дети:</i> 5–15 мг/сут в течение 3–4 нед., затем дозу снижают до 2,5–5 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 10–20 мг/сут в течение 3–4 нед. Лекарственный неврит <i>Дети:</i> 1 мг/кг/сут внутрь, в/м, в/в, ежедневно. <i>Взрослые:</i> 100–200 мг/сут внутрь, в/м, в/в, ежедневно	<i>Предостережение:</i> может снижать сывороточную концентрацию фенобарбитала и фенитоина. Высокие дозы при в/в введении могут провоцировать судороги. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, снижение уровня фолиевой кислоты, биохимических показателей печени
Пиридостигмин Mestinon. Таблетки: 60 мг, таблетки длительного действия: 180 мг. Сироп: 60 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 5 мг/мл	Ингибитор холинэстеразы, используется для лечения миастении, а также для снятия блокады нервно-мышечного проведения. Миастения <i>Дети:</i> 0,05–0,15 мг/кг в/м, в/в; максимальная доза — 10 мг; дозу подбирают до достижения желаемого эффекта; доза для приема внутрь составляет 7 мг/кг/сут в 5–6 приемов. <i>Взрослые:</i> по 2 мг в/м, в/в каждые 2–3 ч, внутрь по 60 мг каждые 8 ч; дозу подбирают до достижения желаемого эффекта.	<i>Предостережение:</i> применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой, патологией сердца/аритмиями, язвенной болезнью. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, АВ-блокада, судороги, головная боль, диарея, схваткообразная боль в животе, гиперсаливация, учащение мочеиспускания, мышечная слабость, миоз, слезотечение, гиперсекреция бронхов

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
	Снятие блокады нервно-мышечного проведения <i>Дети:</i> 0,1–0,25 мг/кг/прием в/м, в/в; дозу подбирают до достижения эффекта; может потребоваться одновременное назначение атропина/гликопиррония. <i>Взрослые:</i> 10–20 мг на прием в сочетании с атропином/гликопирронием	
Проксикам Feldene. Капсулы: 10, 20 мг	НПВС, используется в качестве анальгетика и при лечении ревматических заболеваний. <i>Дети:</i> 0,2–0,3 мг/кг/сут внутрь (максимальная доза — 15 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> 10–20 мг/сут ежедневно	<i>Предостережение:</i> данные о применении у детей ограничены; может потребоваться более частое назначение препарата, чем у взрослых. Для снижения выраженности побочных эффектов назначают после еды/приема молока. У детей младшего возраста не применяют. <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, желудочно-кишечные расстройства, тошнота/рвота, язвы, гепатит, угнетение функции почек
Полиэтиленгликоль/электролиты Golytely, Colovage, Colyte. Порошок для приготовления раствора	Раствор для промывания кишечника перед его облучением или при отравлениях. <i>Дети:</i> 25–40 мл/кг/ч до 1,5–2 л/ч до получения чистых промывных вод; обычная максимальная доза перед облучением кишечника составляет 4 л, однако при отравлениях (например, препаратами железа) эту дозу можно увеличить. <i>Взрослые:</i> по 2400 мг каждые 10–20 мин до общего объема 4 л. При отравлениях эту дозу можно увеличить	<i>Предостережение:</i> у пациентов с воспалительными заболеваниями кишки (колитом) или при кишечной непроходимости. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, схваткообразная боль в животе, вздутие живота
Порактант-α Cigosurf. Суспензия экстракта свиного легкого для интратрахеального введения, сурфактант (содержит 80 мг фосфолипидов, 1 мг белка и 0,3 мг В-белка сурфактанта/мл)	Профилактика и лечение болезни гиалиновых мембран, лечение стойкой легочной гипертензии. <i>Новорожденные:</i> первая доза — 2,5 мл/кг (200 мг/кг), можно повторять в количестве 1,25 мл/кг (100 мг/кг) 2 раза в день. <i>Дети и взрослые:</i> не показано	<i>Предостережение:</i> необходимо пристально контролировать параметры ИВЛ, может потребоваться быстрый перевод на самостоятельное дыхание в течение нескольких минут после введения препарата. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, бронхоспазм, цианоз
Празозин Minipress, международное название. Капсулы: 1, 2, 5 мг	Конкурентный антагонист постсинаптических α-адренорецепторов, используется при лечении гипертензии/сердечной недостаточности. <i>Дети:</i> 0,1 мг/кг/сут внутрь в 3 приема, дозу подбирают до достижения желаемого уровня АД. Обычная максимальная доза — 0,4 мг/кг/сут, общая доза — 15 мг. Иногда назначают в комбинации с диуретиками. <i>Взрослые:</i> 3 мг/сут внутрь в 2–3 приема, дозу подбирают до достижения желаемого уровня АД. Обычный диапазон доз — 3–15 мг/сут	<i>Предостережение:</i> выраженная гипотензия после первой дозы препарата (феномен первой дозы) более вероятна у пациентов с гиповолемией или дефицитом натрия. <i>Побочные эффекты:</i> обморок, сердцебиение, головокружение, задержка жидкости. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> другие гипотензивные препараты (диуретики, антагонисты β-адренорецепторов)
Пралидоксим Protopam (2-РАМ). Таблетки: 500 мг. Раствор для инъекций	Реактиватор ацетилхолинэстеразы, применяется для лечения отравлений фосфорорганическими соединениями; можно применять для лечения отравлений холиномиметиками. <i>Дети:</i> 20–50 мг/кг в/м, при сохранении мышечной слабости повторяют через 1–2 ч в/в, по достижении желаемого эффекта вводят каждые 12 ч. <i>Взрослые:</i> по 1–2 г в/м, в/в каждые 5–6 ч (дозу подбирают на основании клинического ответа)	<i>Предостережение:</i> антидот при отравлении фосфорорганическими соединениями; используется в комбинации с атропином. Избыточные дозы могут вызвать холинергический эффект. Слишком быстрое в/в введение приводит к тахикардии, ларингоспазму. Продолжительность в/в введения — 15–30 мин. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, головокружение, тошнота, мышечная слабость/ригидность
Преднизолол DeltaCortef, Hydeltrasol, Predalone, международное название. Таблетки: 5 мг. Суспензия. Раствор для инъекций	Глюкокортикоид, используется для лечения воспалительных заболеваний, включая аллергические, ревматические, онкологические заболевания, а также болезни дыхательной системы. Бронхиальная астма <i>Дети:</i> по 0,5–4 мг/кг/сут внутрь, в/в каждые 6–12 ч. <i>Взрослые:</i> 5–60 мг/сут внутрь, в/в. Противовоспалительное действие <i>Дети:</i> по 0,1–2 мг/кг/сут внутрь, в/в каждые 6 ч ежедневно	<i>Предостережение:</i> дозу подбирают до достижения желаемого эффекта; для профилактики побочных действий следует использовать короткие курсы лечения. Возможны замедление роста, задержка натрия. <i>Побочные эффекты:</i> периферические отеки, гипертензия, психоз, синдром Кушинга, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, язвенная болезнь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> барбитураты, фенитоин, рифампин. <i>Комментарий:</i> см. для сравнения <i>Гидрокортизон</i>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Преднизон Deltason, Liquid Pred, международное название. Таблетки: 1; 2,5; 5; 10; 20; 50 мг. Сироп: 5 мг/5 мл. Раствор для инъекций</p>	<p>Глюкокортикоид, используется для лечения воспалительных заболеваний, включая аллергические, ревматические и онкологические заболевания, а также болезни дыхательной системы. Бронхиальная астма <i>Дети:</i> 0,5–4 мг/кг/сут внутрь в 2–4 приема. <i>Взрослые:</i> 5–60 мг/сут внутрь. Противовоспалительное действие <i>Дети:</i> 0,1–2 мг/кг/сут внутрь, в/в в 2–4 приема</p>	<p><i>Предостережение:</i> дозу подбирают до достижения желаемого эффекта; для профилактики побочных действий следует использовать короткие курсы лечения. Возможны замедление роста, задержка натрия. <i>Побочные эффекты:</i> периферические отеки, гипертензия, психоз, синдром Кушинга, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, язвенная болезнь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> барбитураты, фенитоин, рифампин. <i>Комментарий:</i> см. для сравнения <i>Гидрокортизон</i></p>
<p>Препараты цинка Международное название. Раствор для инъекций, для приема внутрь, таблетки</p>	<p>Профилактика и лечение дефицита цинка (заместительная терапия). Дефицит цинка: внутрь <i>Младенцы и дети:</i> 0,5–1 мг/кг/сут в 1–3 приема. <i>Взрослые:</i> по 25–50 мг 3 раза в день. Дополнительный препарат на фоне полного парентерального питания <i>Недоношенные новорожденные:</i> 400 мкг/кг/сут. <i>Младенцы до 3 мес.:</i> 250 мкг/кг/сут. <i>Младенцы старше 3 мес.:</i> 100 мкг/кг/сут. <i>Дети:</i> 50 мкг/кг/сут</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> редки, но при избыточных дозах возможен дефицит меди</p>
<p>Примидон Mysoline, международное название. Таблетки: 50, 250 мг. Суспензия: 250 мг/5 мл</p>	<p>Противосудорожное средство, используемое для лечения генерализованных тонико-клонических, сложных парциальных (фокальных) припадков. <i>Новорожденные:</i> 12–20 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема. <i>Дети:</i> 10–25 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема. <i>Дети старше 8 лет и взрослые:</i> 125–1500 мг/сут внутрь в 2–3 приема (обычная максимальная доза — 2 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> частично метаболизируется с образованием фенобарбитала и фенилэтилмалонамида. <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, атаксия, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> вальпровая кислота, тризеофульвин, фенитоин. <i>Контроль:</i> концентрация фенилэтилмалонамида: терапевтический диапазон — 5–12 мкг/мл</p>
<p>Прокаинамид Pronestyl, Procan. Таблетки и капсулы: 250, 375, 500 мг. Таблетки длительного действия: 250, 500, 750, 1000 мг. Раствор для инъекций</p>	<p>Антаритмический препарат класса Ia; применяется при желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной предсердной тахикардии, фибрилляции предсердий. Нагрузочная доза <i>Дети:</i> 3–6 мг/кг в/в в течение 5 мин, но не более 100 мг/введение; повторять каждые 5–10 мин по потребности до максимальной общей дозы 15 мг/кг. В течение 30 мин не следует вводить более 500 мг препарата. Поддерживающая доза <i>Дети:</i> по 15–50 мг/кг/сут внутрь каждые 3–6 ч; 20–30 мг/кг/сут в/м, в/в: доза не должна превышать 4 г/сут. В виде непрерывной в/в инфузии вводят со скоростью 20–80 мкг/кг/мин, обычная максимальная доза — 2 г/сут. <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг каждые 3–6 ч (максимально — 2–4 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> вызывает положительную реакцию на антинуклеарные антитела, угнетает сердечную деятельность. Метаболизируется с образованием активного N-ацетилпрокаинамида. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, аритмии, АВ-блокада, спутанность сознания, агранулоцитоз, волчаночный синдром, лихорадка, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> циметидин, антагонисты β-адренорецепторов, холинолитики. <i>Контроль:</i> концентрация прокаинамида: терапевтическая — 4–10 мкг/мл. Совместное содержание прокаинамида и N-ацетилпрокаинамида — 10–30 мкг/мл</p>
<p>Прокарбазин Капсулы: 50 мг</p>	<p>Противоопухолевый препарат для лечения лимфогранулематоза, бронхогенного рака. Лимфогранулематоз <i>Дети:</i> 1,5–3 мг/кг/сут (50–100 мг/м²) внутрь ежедневно в течение 10–14 дней, цикл 28 дней. Подготовка к трансплантации костного мозга: 12,5 мг/кг. Нейробластома и медуллобластома <i>Дети:</i> 100–200 мг/м²/прием согласно схеме</p>	<p><i>Предостережение:</i> доза зависит от конкретного протокола для того или иного заболевания и назначения сопутствующих препаратов. Избегать употребления алкоголя (вызывает антабусную реакцию). Обладает некоторым ингибирующим действием в отношении MAO. <i>Побочные эффекты:</i> угнетение сознания, атаксия, угнетение костного мозга, алопеция, гриппоподобные симптомы. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> алкоголь, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, пищевые продукты, содержащие тирамин</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Прометазин Phenegan; международное название. Таблетки: 12,5; 25; 50 мг. Сироп. Свечи. Раствор для инъекций	Производное фенотиазинов с антигистаминным действием. применяется для лечения тошноты, рвоты, укачивания, аллергии. Укачивание Дети: 0,5 мг/кг внутрь за 30–60 мин до поездки; затем каждые 8–12 ч по потребности. Для седации и купирования рвоты Дети: по 0,25–1 мг/кг в/м, в/в, ректально каждые 4–6 ч по потребности	<i>Предостережение:</i> усиливает холинолитический эффект. <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, гипотензия, экстрапирамидные реакции, нечеткость зрения. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> суммация седативного эффекта
Пропантелина бромид ProBanthine, международное название. Таблетки: 7,5, 15 мг	Синтетический спазмолитик, холинолитический препарат, используемый в качестве дополнительного средства для лечения спазмов органов ЖКТ и мочевого пузыря, а также синдрома раздраженной кишки. Дети: по 1,5–3 мг/кг/сут внутрь каждые 4–8 ч. Дозу подбирают до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> избегать применения у пациентов с угнетением перистальтики. <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, тахикардия, сухость во рту, нечеткость зрения, мидриаз
Пропафенон Rythmol. Таблетки: 150, 225, 300 мг	Антиаритмический препарат класса Ic. Эффективен для купирования наджелудочковых тахикардий. Дети: 200–600 мг/м ² /сут в 3 приема. Взрослые: 150 мг в 3 приема (450 мг/сут). Можно увеличивать каждые 3–5 дней до 300 мг/прием 3 раза в день (максимально — 900 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> может спровоцировать или усилить аритмию, сердечную недостаточность или стенокардию. Также вызывает головокружение, утомляемость, тошноту, рвоту, запор. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> повышает уровень дигоксина (эффект зависит от дозы), циклоспорина и теофиллина
Пропилтиоурацил (PTU) Международное название. Таблетки: 50 мг	Антитиреоидное средство, ингибирующее синтез тиреоидных гормонов путем нарушения йодирования. Новорожденные: по 5–10 мг/кг/сут внутрь каждые 8 ч, дозу увеличивают до достижения эффекта. Дети: по 5–7 мг/кг/сут внутрь каждые 8 ч, дозу увеличивают до достижения эффекта. Взрослые: по 300–450 мг/сут внутрь каждые 8 ч, дозу увеличивают до 600–1200 мг/сут	<i>Предостережение:</i> для выраженного эффекта обычно требуется 24–36 ч. <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сыпь, патология системы крови, гепатит, артралгия, интерстициальный пневмонит
Пропоксифен Darvon. Капсулы. Таблетки	Опиатный анальгетик для лечения легкой и умеренной боли. Менее выражена зависимость по сравнению с кодеином. Дети: по 2–3 мг/кг/сут внутрь каждые 4–6 ч. Подбирать дозу до достижения желаемого эффекта. Взрослые: по 65 мг внутрь в виде гидрохлорида каждые 4–6 ч (максимальная доза — 390 мг); в виде напсилата по 100 мг внутрь каждые 4–6 ч (максимальная доза — 600 мг)	<i>Предостережение:</i> слабый агонист опиатных рецепторов с ограниченным риском развития зависимости. <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, головокружение, тошнота, рвота, запор, зависимость
Пропофол Diprivan. Раствор для инъекций	Седативное, снотворное средство и общий анестетик, не относящийся к группе барбитуратов. Седативное действие Дети: 1,5–3 мг/кг в/в в течение 1–2 мин. Угнетение сознания (в условиях ИВЛ) Дети: 5,5 мг/кг в течение 30 мин; затем дозу повышают до 6 мг/кг в течение 30 мин, далее — до 8 мг/кг в течение 1 ч; в течение следующего часа дозу повышают до 10 мг/кг. В конце скорости инфузии составляет 12,5 мг/кг/ч	<i>Предостережение:</i> дозу подбирают индивидуально по мере достижения необходимого седативного эффекта. Выпускается во флаконах для однократного применения, содержащих жировую эмульсию. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, гиперлипидемия, метаболический ацидоз (не подтверждено)
Пропранолол Inderal, международное название. Таблетки: 10, 20, 40, 60, 80 мг. Раствор: 4, 8 мг/мл; концентрат 80 мг/мл. Раствор для инъекций: 1 мг/мл. Капсулы длительного действия: 60, 80, 120, 160 мг	Неселективный антагонист β-адренорецепторов. Новорожденные: по 0,25 мг/кг внутрь каждые 6–8 ч; дозу повышают до достижения эффекта, а снижают постепенно (максимальная доза — 5 мг/кг/сут). В/в: 0,01 мг/кг в течение 10–15 мин; дозу подбирают до достижения желаемого эффекта (максимальная доза — 1 мг/кг/сут). Аритмии/гипертензия Дети: по 0,5–1 мг/кг/сут внутрь каждые 6–8 ч, в течение 3–5 дней дозу повышают до 2–5 мг/кг/сут. В/в: 0,01–0,1 мг/кг/прием вводят в течение 10–15 мин (максимальная доза — 1 мг для детей грудного возраста, 3 мг для детей старшего возраста). Взрослые: 40–80 мг/сут, дозу увеличивают до достижения эффекта; диапазон доз — по 40–320 мг/сут внутрь каждые 6–8 ч.	<i>Предостережение:</i> препарат в значительном количестве элиминируется при первом прохождении через печень, что объясняет существенное различие доз для приема внутрь и в/в введения. С осторожностью назначают в/в пациентам с сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Действие препарата контролируют по частоте пульса. <i>Побочные эффекты:</i> снижение сократимости сердца миокарда, гипотензия, брадикардия, гипогликемия, бронхоспазм

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
	<p>Тиреотоксикоз <i>Новорожденные:</i> по 2 мг/кг/сут внутрь каждые 6–8 ч; дозу увеличивают до достижения эффекта. <i>Дети:</i> по 2–4 мг/кг/сут внутрь каждые 6–8 ч; дозу увеличивают до достижения эффекта. Профилактика мигрени <i>Дети:</i> по 0,6–2 мг/кг/сут внутрь каждые 6–8 ч (обычно максимальная доза составляет 4 мг/кг/сут)</p>	
<p>Протамина сульфат Международное название. Раствор для инъекций: 10 мг/мл</p>	<p>Антидот гепарина, нейтрализует его антикоагулянтный эффект. 1 мг протамина нейтрализует 90 ЕД бычьего гепарина или 115 ЕД свиного гепарина. Дозу протамина рассчитывают с учетом времени, прошедшего с момента последнего введения гепарина (период полувыведения гепарина составляет около 1 ч)</p>	<p><i>Предостережение:</i> необходимо тщательно рассчитывать дозу протамина, так как его избыток приводит к снижению свертываемости крови. Необходим контроль АЧТВ. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, одышка, аллергические реакции</p>
<p>Противостолбнячная сыворотка Раствор для инъекций</p>	<p>Профилактика и лечение столбняка при отсутствии в наличии противостолбнячного иммуноглобулина. <i>Дети и взрослые:</i> п/к, в/м. Профилактика: при массе тела < 30 кг — 1500 ЕД; > 30 кг — 3000–5000 ЕД. Лечение: введение 10 000–40 000 ЕД в рану и 40 000–100 000 ЕД в/в.</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> сывороточная болезнь, крапивница, кожная сыпь, аллергические реакции</p>
<p>Противостолбнячный иммуноглобулин Нурер-Тет. Раствор для инъекций</p>	<p>Профилактика и лечение столбняка. Профилактика <i>Дети:</i> 4 ЕД/кг. <i>Взрослые:</i> 250 ЕД в/м. Лечение <i>Дети:</i> 500–3000 ЕД. <i>Взрослые:</i> 3000–6000 ЕД (некоторую часть дозы инфильтрируют вокруг раны)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> аллергические реакции</p>
<p>Прохлорперазин Comprazine, международное название. Таблетки: 5, 10, 25 мг. Капсулы длительного действия: 10, 15, 30 мг. Раствор для инъекций. Свечи: 2,5, 5, 25 мг. Сироп: 5 мг/5 мл</p>	<p>Противорвотное средство, производное пиперазиновых фенотиазинов. Применения у детей следует избегать. <i>Дети:</i> 0,4 мг/кг/сут внутрь; ректально каждые 6–8 ч; в/м по 0,1–0,15 мг/кг/сут каждые 8–12 ч. <i>Взрослые:</i> по 5–10 мг внутрь 3–4 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> у детей часто встречается острая дистония. <i>Побочные эффекты:</i> седативное действие, экстрапирамидные реакции, фотосенсибилизация, холестатическая желтуха. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> суммация эффекта в отношении ЦНС, антагонисты α-адренорецепторов</p>
<p>Псевдоэфедрин Международное название. Таблетки/капсулы: 30, 60 мг, таблетки длительного действия: 120 мг. Капсулы: 60 мг; капсулы длительного действия: 120 мг. Сироп: 15 мг/мл</p>	<p>Симпатомиметик непрямого действия, применяется как сосудосуживающее средство для интраназального введения при симптомах простуды. <i>Младенцы и дети:</i> по 4 мг/кг/сут внутрь каждые 6–12 ч. <i>Взрослые:</i> по 60 мг внутрь каждые 6–8 ч, максимальная доза — 240 мг/сут</p>	<p><i>Предостережение:</i> применять с осторожностью у пациентов с гипертензией, болезнями сердца. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, головная боль, нервность, тремор. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибиторы МАО, пропранолол, сосудосуживающие средства</p>
<p>Ранитидин Zantac, международное название. Таблетки/капсулы: 150, 300 мг. Сироп: 15 мг/мл. Раствор для инъекций: 25 мг/мл. Шипучие гранулы и таблетки: 150 мг</p>	<p>Антагонист H_2-рецепторов, конкурентный ингибитор секреции кислоты в желудке; применяется для профилактики и лечения язвенной болезни/стрессовых язв, рефлюкс-эзофагита. <i>Новорожденные:</i> 1,5–2 мг/кг/сут внутрь, в/в 2 раза в день либо в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 0,04 мг/кг/ч (максимально — 1 мг/кг/сут). <i>Дети:</i> 1–5 мг/кг/сут внутрь, в/м, в/в каждые 6–8 ч; либо в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 2–5 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> по 150 мг внутрь каждые 12 ч или 300 мг внутрь на ночь; по 50–100 мг в/м, в/в каждые 6–8 ч</p>	<p><i>Предостережение:</i> дозу следует подбирать таким образом, чтобы достичь адекватного значения pH желудочного содержимого. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, спутанность сознания, боль в месте инъекции. <i>Комментарий:</i> лекарственные взаимодействия встречаются очень редко</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Растворы цитратов Ощелачивающий препарат. Bicitra (цитрат натрия 500 мг и лимонная кислота 334 мг/5 мл эквивалентно 1 мэкв натрия + 1 мэкв бикарбоната на 1 мл). Polycitra (цитрат натрия 500 мг, лимонная кислота 334 мг и цитрат калия 550 мг/5 мл эквивалентно 1 мэкв натрия + 1 мэкв калия + 2 мэкв бикарбоната на 1 мл)	Хронический метаболический ацидоз (соли цитрата окисляются в организме с образованием бикарбоната). <i>Новорожденные и дети:</i> 2–3 мэкв/кг/сут в 3–4 приема, принимать после еды, запивая водой. <i>Взрослые:</i> 15–30 мл, принимать после еды и на ночь, запивая водой	<i>Побочные эффекты:</i> гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический алкалоз
Рибофлавин Международное название. Таблетки: 25, 50, 100 мг	Витамин В ₂ , используется как дотация к питанию и при лечении дефицита. Дефицит витамина В ₂ <i>Дети:</i> по 2,5–10 мг/сут внутрь каждые 8–12 ч. <i>Взрослые:</i> по 5–30 мг/сут внутрь каждые 8–12 ч	<i>Побочные эффекты:</i> крайне редки. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Рисперидон Risperdal. Таблетки 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4 мг. Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл	Атипичный нейролептик. <i>Дети:</i> начинают с 0,25 мг 2 раза в день, увеличивают до достижения эффекта или до максимальной дозы 3 мг 2 раза в день. <i>Подростки и взрослые:</i> начинают с 1 мг 2 раза в день, увеличивают до развития ответа или достижения максимальной дозы 3 мг 2 раза в день	<i>Предостережение:</i> может удлиниться интервал Q–T и увеличиться риск внезапной сердечной смерти. Необходимо контролировать ЭКГ и избегать сопутствующего назначения других препаратов, увеличивающих интервал Q–T. <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сонливость, возбуждение, головная боль, тахикардия, запор, сухость во рту, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела
Рокуроний Zemuron. Раствор для инъекций: 10 мг/мл	Анестетик/недеполяризующий миорелаксант. <i>Дети и взрослые:</i> начальная доза — 0,6–1,2 мг/кг, затем назначают по потребности по 0,2 мг/кг каждые 20–30 мин. Непрерывную в/в инфузию проводят со скоростью 10–12 мкг/кг/мин	<i>Предостережение:</i> при развитии нервно-мышечного блока может потребоваться перевод на ИВЛ. При заболевании печени дозу препарата снижают. <i>Побочные эффекты:</i> мышечная слабость, бронхоспазм. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможно усиление мышечной слабости при назначении других препаратов с аналогичным побочным эффектом; анестетики, колестиин
Сальметерол Serevent. Аэрозоль	β ₂ -адреномиметик длительного действия (8–12 ч), бронходилататор, используется для лечения обратимой обструкции дыхательных путей. Препарат оптимален для лечения пациентов с ночными приступами бронхиальной астмы. <i>Дети и взрослые:</i> по 1 (21 мкг)–2 вдоха 2 раза в день; дозу подбирают до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> не применять при острых приступах бронхиальной астмы. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сердцебиение, головная боль, нервозность, мышечный тремор, кашель, раздражение дыхательных путей
Сарграмостим Leukine, Prokine. Раствор для инъекций: 250, 500 мкг	ГМ-КСФ, применяется для ускорения восстановления миелоидного ростка кроветворения после химиотерапии	<i>Предостережение:</i> контролировать уровень форменных элементов крови для определения длительности терапии. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, гипотензия, приливы, задержка жидкости, лихорадка, недомогание, боль в костях, миалгия, озноб, одышка
Сенна Senokot, X-Prep, международное название. Сироп: 218 мг/5 мл. Таблетки 187, 217, 600 мг. Гранулы: 326 мг/чайная ложка	Средство для кратковременного лечения запора, очистки кишечника перед облучением. <i>Дети:</i> по 10–20 мг/кг внутрь 1–2 раза в день	<i>Предостережение:</i> избегать длительного применения (более 1 нед.), вызывает зависимость. <i>Побочные эффекты:</i> схваткообразная боль в животе, диарея, нарушение водно-электролитного баланса
Сертралиин Zoloft. Таблетки: 25, 50, 100 мг. Раствор для приема внутрь (концентрат): 20 мг/мл	Антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Применяется для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, панических атак, посттравматического стрессового расстройства, синдрома нарушения внимания. <i>Дети 6–12 лет:</i> начинают с 25 мг ежедневно; повышают на 25 мг еженедельно до развития ответа; препарат назначают 1 раз в день (максимальная доза — 200 мг/сут). <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> начинают с 50 мг ежедневно, повышают на 25–50 мг еженедельно до развития ответа; 1 раз в день (максимальная доза — 200 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> избегать резкого прекращения лечения препаратом из-за развития синдрома отмены (синдром отмены ингибиторов обратного захвата серотонина). Максимальная скорость снижения дозировки — на 50 мг/сут каждые 5–7 дней. <i>Побочные эффекты:</i> бессонница, сонливость, головная боль, сухость во рту, тошнота, диарея

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Симетикон Mylicon, Gas-X, международное название. Жевательные таблетки: 40, 80, 125 мг. Капсулы: 125 мг. Капли: 40 мг/0,6 мл	Средство для симптоматического лечения метеоризма, вздутия живота. <i>Дети до 2 лет:</i> по 20 мг внутрь каждые 4–6 ч. <i>Дети 2–12 лет:</i> по 40 мг каждые 6 ч. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 40–120 мг внутрь каждые 6 ч, дозу увеличивают до достижения эффекта	<i>Комментарий:</i> Безопасный препарат с редкими побочными эффектами. Схему лечения подбирают до момента достижения желаемого эффекта (возможно увеличение доз или кратности приема). Избегать употребления в пищу газообразующих и раздражающих ЖКТ продуктов
Сироп ипекакуаны Международное название. Сироп: 70 мг/мл	Вызывает рвоту для лечения некоторых пероральных отравлений (стимулирует хеморепторную триггерную зону в продолговатом мозге). <i>Дети:</i> дозу можно повторять каждые 20 мин. <i>6–12 мес.:</i> 5–10 мл, запивая 20 мл/кг воды. <i>1–12 лет:</i> 15 мл, запивая 20 мл/кг воды. <i>> 12 лет и взрослые:</i> 30 мл, запивая 300 мл воды	<i>Предостережение:</i> препарат не назначают, если пациент находится без сознания, отсутствует рвотный рефлекс, при наличии судорог, в случае употребления внутрь сильных кислот, щелочей или летучих масел. Не путать с жидким экстрактом ипекакуаны, который обладает в 14 раз более сильным действием. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, неукротимая рвота, диарея
Скополамин Transderm Scop, международное название. Пластырь для кожного применения	М-холиноблокатор. применяется для купирования секреции, рвоты после оперативного вмешательства и укачивания. Рвота после оперативного вмешательства <i>Дети:</i> по 6 мкг/кг в/м, в/в, п/к каждые 6–8 ч. <i>Взрослые:</i> по 0,3–0,65 мг в/м, в/в, п/к каждые 6–8 ч. Укачивание <i>Дети и взрослые:</i> один пластырь за ухо по крайней мере за 4 ч до поездки	<i>Предостережение:</i> закрытоугольная глаукома, паралитическая кишечная непроходимость. У детей в возрасте до 12 лет пластырь применяют с осторожностью. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, дезориентация, седативное действие, психоз, сухость во рту, запор, задержка мочи, нечеткость зрения. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> другие холинолитики, может влиять на всасывание некоторых препаратов в ЖКТ
Соталол Betapace. Таблетки: 80, 120, 160 мг	Антиаритмический препарат III класса. Применяется для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. <i>Дети:</i> 2–8 мг/кг/сут в 2–3 приема. <i>Взрослые:</i> начинают с 80 мг 2 раза в день и повышают дозу каждые 3–4 дня до достижения эффекта (максимально — 640 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> проаритмогенный эффект, усиление проявлений сердечной недостаточности или сахарного диабета. При угнетении функции почек дозу снижают (при КК < 60 мл/мин — на 50 %, при КК < 30 мл/мин — на 2/3). Для снижения дозы увеличивают интервал между приемом
Спиронолактон Aldactone, международное название. Таблетки 25, 50, 100 мг.	Конкурентный антагонист альдостерона, используется как слабый калийсберегающий диуретик, гипотензивное средство, а также при хроническом заболевании печени. <i>Новорожденные:</i> 1–3 мг/кг/сут внутрь однократно или в 2 приема. <i>Дети:</i> 1,5–3,3 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема. <i>Взрослые:</i> по 25–200 мг внутрь 1–2 раза в день	<i>Предостережение:</i> тщательный контроль потребления натрия и калия. Можно сделать суспензию, размельчив таблетку и смешав ее с водой/глицерином. <i>Побочные эффекты:</i> задержка жидкости, гиперкалиемия, гинекомастия, тошнота, сыпь
Среднецепочечные триглицериды MCT Oil. Жировой раствор: 14 г/15 мл	Пищевая добавка для тех пациентов, у которых не усваиваются длинноцепочечные жирные кислоты; кетогенная диета при эпилепсии (лечебное питание). <i>Младенцы:</i> по 0,5 мл назначают каждый второй прием пищи; при хорошей переносимости дозу можно увеличивать на 0,5 мл каждые 2–3 дня. <i>Дети:</i> кетогенная диета при эпилепсии — 50–70 % калорийности суточного рациона (обычно около 40 мл с каждым приемом пищи); муковисцидоз — по 1 ст. л. 3 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 15 мл 3–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, боль в животе, кетоацидоз
Стрептокиназа Streptase. Раствор для инъекций	Тромболитическое средство, применяется для лечения тромбоза глубоких вен, ишемического инсульта, для восстановления проходимость катетера. Тромбоз: 3500–4000 ЕД вводят в/в в течение 30 мин, затем начинают непрерывную в/в инфузию в дозе 1000–1500 ЕД. Непроходимость катетера: 10 000–25 000 ЕД в физиологическом растворе вводят в полость катетера на 1 ч, а затем выводят (аспирируют)	<i>Предостережение:</i> недавно перенесенная стрептококковая инфекция может снизить эффективность стрептокиназы. <i>Побочные эффекты:</i> кровотечение, бронхоспазм, приливы, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> антикоагулянты, антиагреганты
Сукральфат Carafate Таблетки: 1 г. Суспензия: 1 г/10 мл	Основная алюминиевая соль октасульфата глюкозы, в присутствии кислоты превращается в пастообразную массу, которая фиксируется к поврежденной слизистой оболочке. <i>Дети:</i> 40–80 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема. <i>Стоматит:</i> по 5–10 мл (прополоскать рот, сплюнуть или проглотить) каждые 6 ч. <i>Взрослые:</i> по 1 г внутрь каждые 4–6 ч	<i>Предостережение:</i> может назначаться местно при стоматите. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, запор, схваткообразная боль в животе, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> снижает всасывание фенитоина, тетрациклина, кетоконазола, теофиллина, дигоксина, циметидина

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Сукцимер Chemet. Капсулы: 100 мг	Комплексон, образует водорастворимые соли со свинцом, ртутью и мышьяком. <i>Дети/взрослые:</i> по 10 мг/кг внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней, затем по 10 мг/кг внутрь 2 раза в день в течение 14 дней	<i>Предостережение:</i> необходимо поддерживать адекватную водную нагрузку. Капсулу можно вскрыть и перемешать гранулы с жидкой пищей. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, головокружение, тошнота, схваткообразная боль в животе, гриппоподобные симптомы
Сукцинилхолин Anectine. Раствор для инъекций	Миорелаксант. <i>Дети:</i> начальная доза — 1–2 мг в/в; поддерживающая доза — по 0,3–0,6 мг/кг в/в каждые 5–10 мин; дозу подбирают до достижения релаксации скелетной мускулатуры. <i>Взрослые:</i> начальная доза — 0,6 мг/кг до 150 мг в/в; поддерживающая доза — по 0,04–0,07 мг/кг в/в каждые 5–10 мин, дозу подбирают до достижения эффекта	<i>Предостережение:</i> применять с осторожностью у пациентов с гиперкалиемией, тяжелой травмой, повышением внутриглазного или внутричерепного давления. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, гипотензия, злокачественная гипертермия, гиперкалиемия, бронхоспазм. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> миорелаксанты
Сульфасалазин Azulfidine, международное название. Таблетки: 500 мг	Противовоспалительный препарат, производное 5-аминосалициловой кислоты, применяется для лечения воспалительных заболеваний кишки. <i>Дети:</i> начинают с 40–75 мг/кг/сут внутрь в 4–6 приемов, доза не должна превышать 6 г/сут. Поддерживающая доза — 30–50 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 1 г внутрь каждые 6–8 ч (максимальная доза — 6 г/сут)	<i>Предостережение:</i> аллергические реакции к препаратам, содержащим сульфоновую группу. <i>Побочные эффекты:</i> сыпь, головокружение, головная боль, тошнота, угнетение костного мозга. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> снижает всасывание фолата и дигоксина
Суфентанил Sufenta. Раствор для инъекций	Опиоидный анальгетик для анестезии и лечения боли. <i>Дети:</i> начальная доза — 10–25 мкг/кг в/в; дозу подбирают до развития желаемого эффекта; максимальная доза — 25–50 мкг/кг. <i>Взрослые:</i> начальная доза — 0,5–8 мкг/кг, поддерживающая — 10–50 мкг/кг	<i>Предостережение:</i> у пациентов с травмой головы или одновременным назначением препаратов из группы ингибиторов МАО побочные эффекты всех опиатов усиливаются. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, вазодилатация, тошнота, рвота, нечеткость зрения, угнетение дыхания, возможность развития зависимости
Сыворотка поливалентная против яда змей семейства ямкоголовых Противоядная сыворотка. Международное название. Раствор для инъекций: лиофилизированная сыворотка, растворитель (10 мл); один вакуумный флакон позволяет получить 10 мл противоядной сыворотки	Противоядная сыворотка при укусах змей семейства ямкоголовых из Северной и Южной Америки, т. е. гремучей и медноголовой змен, водного и мокасинового щитомордника, ямкоголовой гадюки, бушмейсера. Доза зависит от тяжести укуса: легкая степень — 5 флаконов, средняя — 10 флаконов, тяжелая — более 15 флаконов	<i>Предостережение:</i> аллергические реакции, включая анафилактический шок (лечение — адреналин, антигистаминные средства, замедление введения препарата)
Такролимус Prograf. Раствор для инъекций. Капсулы: 1 мг, 5 мг. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Профилактика реакции отторжения трансплантата (иммунодепрессант). <i>Дети:</i> внутрь по 0,15 мг/кг каждые 12 ч; в/в в виде непрерывной инфузии 0,05–0,1 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь по 0,075–0,15 мг/кг 2 раза в день; в/в в виде непрерывной инфузии 0,05–0,1 мг/кг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, головная боль, бессонница, боль в животе и спине, лихорадка, астения, зуд, гипо-/гиперкалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, тошнота, рвота, диарея, анемия, лейкоцитоз, поражение печени, нефротоксичность, одышка, выпот в плевральную полость, периферические отеки. <i>Контроль:</i> минимальная концентрация такролимуса: терапевтическая — 9,8–19,4 нг/мл по данным твердофазного иммуноферментного анализа цельной крови (ELISA) либо 0,5–1,5 нг/мл по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови
Тенипозид, VM-26 Vimop. Раствор для инъекций: 10 мг/мл	Лечение острого лимфобластного лейкоза и рака легкого (блокирует митоз клеток). <i>Дети:</i> в/в начинают с 130 мг/м ² в неделю, повышают дозу до 150 мг/м ² в течение 3 нед и до 180 мг/м ² в течение 6 нед. <i>Взрослые:</i> острый лимфобластный лейкоз: 250 мг/м ² в неделю в течение 4–8 нед.	<i>Предостережение:</i> способствует внутриклеточному накоплению метотрексата и повышает тем самым его токсичность. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, диарея, поражение слизистых оболочек, угнетение кроветворения, алоpecia, сыпь, лихорадка, кровотечения, периферическая невропатия. <i>Комментарий:</i> лечение больных с синдромом Дауна начинают с 1/2 дозы

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
<p>Теofilлин Международное название. Сироп, раствор, эликсир, капсулы, таблетки (имеются также формы длительного действия). (См. также <i>Аминофиллин для в/в введения</i>)</p>	<p>Апноэ у недоношенных новорожденных, симптомы обратимой обструкции дыхательных путей (влияет на внутриклеточный транспорт кальция, ингибирует фосфодиэстеразу, обладает слабым противовоспалительным действием). <i>Новорожденные:</i> Апноэ, лечение бронхоспазма: нагрузочная доза — 6–10 мг/кг; поддерживающая доза — по 2–4 мг/кг 2 раза в день. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> 6 нед. — 6 мес.: 10 мг/кг/сут. 6 мес. — 1 год: 12–18 мг/кг/сут. 1–9 лет: 20–24 мг/кг/сут. 9–12 лет: 16 мг/кг/сут. 12–16 лет: 13 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 10 мг/кг/сут. (Дозу можно увеличить у курильщиков, а также при назначении препаратов, которые повышают активность ферментов. При назначении ингибиторов ферментов, а также при болезнях печени, сердечной недостаточности и гипотиреозе дозу препарата снижают)</p>	<p><i>Предостережение:</i> может спровоцировать или ухудшить проявления аритмий, судорог, гастроэзофагеального рефлюкса. Клиренс теофиллина изменяется при ряде патологических состояний, поэтому подбор дозы осуществляют на основании сывороточной концентрации теофиллина. Клиренс снижается при вирусных заболеваниях, лихорадке более 38,9 °С в течение более 24 ч, легочном сердце и одновременном приеме лекарственных препаратов, которые ингибируют ферменты Р450 (циметидин, верапамил, макролиды, фторхинолоны), что требует снижения дозы препарата на 50 %. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, нервозность, психоomotorное возбуждение, затруднение концентрации, раздражительность, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, непереносимость питания, учащенное мочеиспускание, судороги и аритмии при токсических концентрациях препарата. <i>Контроль:</i> концентрации теофиллина: терапевтический диапазон при апноэ новорожденного — 6–15 мкг/мл, при угрозе интубации или для ускоренной экстубации — 10–20 мкг/мл, для расширения бронхов — 5–20 мкг/мл; токсический диапазон — более 20 мкг/мл</p>
<p>Тербуталин сульфат Brethine, международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 2,5, 5 мг. Ингалятор-дозатор</p>	<p>Бронходилататор (агонист β_2-адренорецепторов). <i>Дети до 12 лет:</i> Внутри: по 0,05 мг/кг (максимально — 5 мг) каждые 8 ч. П/к: 0,005–0,01 мг/кг/прием (максимально — 0,4 мг); можно повторять через 15–20 мин. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> Внутри: по 2,5–5 мг каждые 6–8 ч. П/к: 0,25 мг/прием; можно повторять через 15 мин. <i>Дети и взрослые:</i> ингалятор-дозатор: по 1–2 вдоха каждые 6–8 ч по потребности</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, аритмии, приливы, головная боль, нервозность, тремор, гипокалиемия, мышечные спазмы, парадоксальный бронхоспазм</p>
<p>Терфенадин Seldane. Таблетки: 60 мг</p>	<p>Аллергия (антигистаминный препарат). <i>Дети:</i> 3–6 лет: по 15 мг 2 раза в день. 6–12 лет: по 30 мг 2 раза в день. > 12 лет и взрослые: по 60 мг 2 раза в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> при комбинации с другими препаратами, которые ингибируют ферменты печени, возможны удлинение интервала Q–T и смертельно опасные аритмии. <i>Побочные эффекты:</i> сонливость, утомляемость. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> противогрибковые средства — производные имидазола, макролиды, циметидин; возможны удлинение интервала Q–T и развитие аритмий</p>
<p>Тестостерон Международное название. Раствор для инъекций</p>	<p>Заместительная терапия андрогенов при мужском гипогонадизме и задержке полового развития. <i>Дети:</i> в/м. <i>Мужской гипогонадизм:</i> Начало роста в препубертатном возрасте и лечение задержки полового развития: 40–50 мг/м² ежемесячно; крайняя задержка роста: по 100 мг/м² 2 раза в месяц. <i>Взрослые:</i> Гипогонадизм: в/м 50–400 мг каждые 2–4 нед.</p>	<p><i>Предостережение:</i> может ускорить закрытие эпифизарных зон роста без компенсаторного увеличения костей в длину. <i>Побочные эффекты:</i> акне, симптомы раздражения мочевого пузыря, агрессивное поведение, депрессия, бессонница, головная боль, гирсутизм, поражение печени</p>
<p>Тиагабин Gabitril. Таблетки: 2, 4, 12, 16, 20 мг</p>	<p>Парциальные припадки. Используется в качестве вспомогательного средства (на фоне ранее назначенного противоэпилептического средства). Механизм действия связан с ингибированием обратного захвата ГАМК. <i>Младенцы и дети:</i> 1,5 мг/кг/сут в 2–4 приема. <i>Подростки и взрослые:</i> начинают с дозы 4 мг 1 раз в день, повышают на 4–8 мг еженедельно до развития ответа (максимально — 56 мг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> нарушения ЦНС, включающие головокружение, сонливость, атаксию, тремор, мышечную слабость, бессудорожный эпилептический статус</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Тиамин Международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 50, 100, 250, 500 мг	Витамин В ₁ , используется в качестве дотации к питанию, а также при лечении болезни бери-бери и энцефалопатии Вернике (тиамин — важный кофермент при метаболизме углеводов). Бери-бери: <i>Дети:</i> в/м, в/в 10–25 мг/сут или внутрь 10–50 мг/сут в течение 2 нед., затем 5–10 мг/сут в течение 1 мес. <i>Взрослые:</i> в/м, в/в по 5–30 мг 3 раза в день в течение 2 нед., затем внутрь 5–30 мг/сут в течение 1 мес. Энцефалопатия Вернике: в/м, в/в 100 мг/сут до нормализации питания	<i>Побочные эффекты:</i> остановка кровообращения при повторном в/в введении, отек Квинке, сыпь, покалывание
Тимолол Timoptic. Глазные капли, глазной гель, таблетки	Повышенное внутриглазное давление (блокирует β ₁ - и β ₂ -адренорецепторы, снижает выработку водянистой влаги). <i>Дети:</i> (только для назначения в глаза) вводить по 1 капле 0,25% раствора 2 раза в день; при недостаточном ответе можно использовать 0,5% раствор; при хорошем ответе кратность применения снижают до 1 раза в день. <i>Взрослые:</i> те же дозы глазных препаратов, что у детей	<i>Побочные эффекты:</i> бронхоспазм, брадикардия, гипотензия, зрительные нарушения, конъюнктивит, кератит
Тиогуанин 6-TG. Таблетки: 40 мг	Лечение лейкозов (аналог пуринов, ингибирует синтез и использование пуриновых нуклеотидов). <i>Дети до 3 лет:</i> острый нелимфобластный лейкоз — внутрь 3,3 мг/кг/сут в 2 приема в течение 4 дней. <i>Дети старше 3 лет и взрослые:</i> внутрь 2–3 мг/кг 1 раз в день (обычно — около 20 мг) до развития ремиссии	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (начало — через 7–10 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14 дней, восстановление — 21 день), тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, гиперурикемия, неустойчивость при ходьбе
Тиопентал Пентотал натрия. Раствор для инъекций	Вводная анестезия и поддержание анестезии, лечение некупируемых эпилептических припадков, повышения ВЧД (барбитурат ультракороткого действия). <i>Новорожденные:</i> анестезия — 3–4 мг/кг; судороги — 2–3 мг/кг в/в; повторять в дозе 1 мг/кг по потребности. <i>Дети грудного и старшего возраста:</i> в/в: анестезия — 5–8 мг/кг; судороги — 2–3 мг/кг; повышение ВЧД — 1,5–5 мг/кг; повторные дозы вводят по потребности. <i>Взрослые:</i> в/в 25–250 мг по потребности. Седация: ректально. <i>Дети:</i> 5–10 мг/кг/прием. <i>Взрослые:</i> 3–4 г/прием	<i>Побочные эффекты:</i> схваткообразная боль в животе, диарея, кровотечение из прямой кишки, гипотензия, угнетение сократимости миокарда, продолжительная сонливость, делирий, угнетение дыхания, кашель, бронхоспазм, ларингоспазм, икота, чиханье. <i>Контроль:</i> концентрации тиопентала: терапевтическая: гипноз — 1–5 мкг/мл, анестезия — 7–130 мкг/мл, кома — 30–100 мкг/мл
Тиоридазин Mellaril, международное название. Концентрат для приема внутрь: 30, 100 мг/мл. Суспензия для приема внутрь: 25 мг/5 мл, 100 мг/5 мл. Таблетки: 10, 15, 25, 50, 100, 150, 200 мг	Психоз, невроз и тяжелые поведенческие расстройства у детей (относится к группе фенотиазинов, блокирует дофаминовые рецепторы в головном мозге). <i>Дети > 2 лет:</i> 0,5–3 мг/кг/сут в 2–3 приема. <i>Дети > 12 лет и взрослые:</i> 25–800 мг/сут в 2–4 приема	<i>Побочные эффекты:</i> псевдопаркинсонизм, поздние нейролептические гиперкинезы, акатизия, дистония, головокружение, злокачественный нейролептический синдром, нарушение терморегуляции, ортостатическая гипотензия, пигментная ретинопатия, холестатическая желтуха, лейкопения, агранулоцитоз, задержка мочи, запор, сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства, гиперпигментация, фотосенсибилизация
Тиотеп Thioprex. Раствор для инъекций	Химиотерапия рака (алкилирующий препарат, ингибирует синтез ДНК, РНК и белков). <i>Дети:</i> в/в (в зависимости от схемы) обычная доза — 25–65 мг/м ² каждые 3–4 нед.; максимальная доза — 300 мг/м ² /сут в 3 приема. <i>Взрослые:</i> в/в в виде непрерывной инфузии 15–35 мг/м ² в течение 48 ч	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (начало — через 7–10 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14 дней, восстановление — 28 дней), головокружение, лихорадка, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, алопеция, сыпь, зуд, гиперурикемия, гематурия, геморрагический цистит, стоматит
Тиотиксеи Navane, международное название. Раствор для инъекций. Капсулы: 1, 2, 5, 10, 20 мг. Концентрат для приема внутрь: 5 мг/мл	Психоз (относится к группе фенотиазинов, блокирует дофаминовые рецепторы в ЦНС). <i>Дети до 12 лет:</i> 0,25 мг/кг/сут дробно. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> внутрь 6–60 мг/сут в 3 приема; в/м по 4 мг 2–4 раза в сутки (максимально — 30 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> ортостатическая гипотензия, псевдопаркинсонизм, поздние нейролептические гиперкинезы, акатизия, дистония, запор, задержка мочи, сухость во рту, боль в животе, заложенность носа, пигментная ретинопатия, агранулоцитоз, лейкопения, злокачественный нейролептический синдром, нарушение терморегуляции, тремор пальцев, холестатическая желтуха

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Тканевый активатор плазминогена Alteplase, Retavase. Раствор для инъекций	Тромболитическая терапия (усиливает превращение плазминогена в плазмин). <i>Новорожденные:</i> 0,1–0,5 мг/кг/ч в течение 3–10 ч. <i>Дети:</i> 0,1–0,6 мг/кг/ч в течение 6 ч. <i>Взрослые:</i> общая доза — 100 мг: первые 60 мг вводят в 1-й час, 20 мг — в течение 2-го часа, оставшиеся 20 мг — в течение 3-го часа	<i>Предостережение:</i> необходимо одновременно назначать гепарин для профилактики тромбоза и тромбозмболий. <i>Побочные эффекты:</i> кровотечение, аритмии (связаны с реперфузионным синдромом после первого инфаркта миокарда). <i>Контроль:</i> D-димер, фибриноген, время кровотечения
Толозолин Prisoline. Раствор для инъекций: 25 мг/мл	Стойкая легочная гипертензия (блокатор α -адренорецепторов и высвобождения гистамина). <i>Новорожденные:</i> в/в: нагрузочная доза — 1–2 мг/кг, затем начинают непрерывную инфузию со скоростью 1–2 мг/кг/ч	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, приливы, тахикардия, повышение секреции в дыхательных путях и ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение и перфорация, олигурия, легочное кровотечение, тромбоцитопения. <i>Контроль:</i> насыщение крови кислородом до и после артериального протока, контроль газов артериальной крови
Толметин натрия Tolectin, международное название. Таблетки: 200, 600 мг. Капсулы: 400 мг	Ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (НПВС, ингибитор выработки простагландинов). <i>Дети старше 2 лет:</i> 15–30 мг/кг/сут в 3–4 приема. Обезболивание: 5–7 мг/кг. <i>Взрослые:</i> по 400–600 мг 3 раза в день (максимальная доза — 2 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> желудочно-кишечные расстройства, язвенная болезнь, гипертензия, периферические отеки, головокружение, головная боль, острая почечная недостаточность, шум в ушах
Топирамат Торатам. Капсулы: 15, 25 мг. Таблетки: 25, 100, 200 мг	Судороги. Купирует разнообразные типы припадков; предложены различные механизмы действия. <i>Дети 2–16 лет:</i> начинают с 1–3 мг/кг/сут внутрь на ночь в течение 1 нед.; дозу повышают каждые 1–2 нед. на 1–3 мг/кг/сут, назначая 2 раза в день; обычная доза — 5–10 мг/кг/сут в 2 приема. Содержимое капсул можно перемешать с пищей. <i>Взрослые:</i> начинают с 25–50 мг внутрь ежедневно; повышают на 25–50 мг/сут еженедельно (максимальная доза — 1600 мг/сут). При снижении КК < 60 мл/мин дозу снижают в 2 раза	<i>Предостережение:</i> при назначении с другими ингибиторами карбоангидразы возможно суммирование побочных эффектов и развитие мочекаменной болезни
Тразодон Desyrel, международное название. Таблетки: 50, 100, 150, 300 мг	Антидепрессант (ингибирует обратный захват серотонина, блокатор α -адренорецепторов). <i>Дети 6–18 лет:</i> начинают с 1,5–2 мг/кг/сут в 3 приема; можно увеличивать дозу каждые 3–4 дня (максимально — 6 мг/кг/сут). <i>Подростки:</i> начинают с 25–50 мг/сут; можно постепенно повышать дозу (максимально — 150 мг) в 2–3 приема. <i>Взрослые:</i> начинают с 50 мг 3 раза в день; можно повышать дозу на 50 мг каждые 3 дня до достижения эффекта (максимально — 600 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> головная боль, спутанность сознания, головокружение, сухость во рту, тошнота, неприятный привкус во рту, запор, нечеткость зрения, тремор, гипотензия, тахикардия. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> флуоксетин может повышать уровень тразодона в крови. <i>Контроль:</i> концентрация тразодона (имеет ограниченную связь с клинической эффективностью); терапевтический диапазон — 0,5–2,5 мкг/мл, токсический диапазон — более 4 мкг/мл
Транексамовая кислота Суклокарпон Раствор для инъекций: 100 мг/мл. Таблетки: 500 мг	Применяется у пациентов с гемофилией до и после экстракции зуба для снижения или исключения кровотечения (конкурентный ингибитор активации плазминогена). <i>Дети и взрослые:</i> в/в 10 мг/кг перед вмешательством; затем внутрь по 25 мг/кг 3–4 раза в сутки в течение 2–8 дней	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тромбоземблические осложнения (включая ЦНС), тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея. <i>Комментарий:</i> при поражении почек дозу снижают (при КК 50–80 мл/мин дозу снижают на 50 %, при КК 10–50 мл/мин — на 75 %, при КК < 10 мл/мин дают лишь 10 % дозы)
Третионин Retin-A Крем: 0,025; 0,05; 0,1%. Гель для местного применения: 0,01, 0,025%. Жидкость для местного применения: 0,05%	Акне vulgaris, солнечные ожоги и некоторые типы рака кожи (ингибирует образование обыкновенных угрей и устраняет патологические очаги). <i>Дети старше 12 лет:</i> начинать с самых слабых лекарственных форм, наносить на ночь. По потребности концентрацию увеличивать	<i>Побочные эффекты:</i> сухость кожи, эритема, шелушение, местное покалывание и жжение; фотосенсибилизация (использовать специальные средства защиты от солнечного света), появление акне

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Триамтерен Dugenheim. Капсулы: 50, 100 мг (комбинированные препараты, например, с гидрохлортиазидом)	Диуретик, применяется для лечения отеков и гипертензии (конкурирует с альдостероном за рецепторы в дистальных канальцах). <i>Дети:</i> внутрь: 2–4 мг/кг/сут в 1–2 приема (максимально — 6 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> 100–300 мг/сут в 1–2 приема	<i>Предостережение:</i> не применять у пациентов с почечной недостаточностью, избегать одновременного назначения калия для профилактики гиперкалиемии. <i>Побочные эффекты:</i> запор, тошнота, головная боль, утомляемость, гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперхлоремический метаболический ацидоз
Триамцинолон Международное название. Раствор для инъекций (Amcort). Для приема внутрь (Aristocort). Для местного применения (Aristocort). Ингалятор-дозатор (Azmacort). Дозированный аэрозоль для интраназального введения (Nasacort)	Воспалительные и аллергические заболевания (кортикостероид). <i>Дети 6–12 лет:</i> В/м: 0,03–0,2 мг/кг каждые 1–7 дней. Ингалятор-дозатор: по 2 вдоха 2–4 раза в сутки. Интраназально: по 1 впрыску в каждую ноздрю 1–2 раза в сутки. Раствор для инъекций: в полость сустава, сумки или в сухожилие влагилица 2,5–15 мг (повторять по потребности). <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> Ингалятор-дозатор: по 2–4 вдоха 2–4 раза в сутки. Интраназально: 2 впрыск в каждую ноздрю 1 раз в день (макс. — 4 впрыска в сутки). Интраартикулярно, интрасиновиально: 2,5–40 мг; внутрь: 40–100 мг/сут в 1–4 приема. Местно: наносить тонкой пленкой 2–3 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> атрофия тканей в месте применения, утомляемость, катаракта, остеопороз, кандидозный стоматит (при использовании ингалятора), замедление роста. <i>Комментарий:</i> см. для сравнения <i>Гидрокортизон</i>
Триентин Sypriene. Капсулы: 250 мг	Болезнь Вильсона (— Коновалова) у пациентов с непереносимостью пенициллина (ком-плексон). <i>Дети до 12 лет:</i> 500–1500 мг/сут в 2–4 приема. <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> 750–2000 мг/сут в 2–4 приема	<i>Комментарий:</i> принимать за 1 ч до или 2 ч после еды. Не ломать капсулы и запивать полным стаканом воды. Если целостность капсулы будет нарушена, тщательно промойте водой те области, где содержимое капсулы контактировало с кожей. <i>Побочные эффекты:</i> железодефицитная анемия, недомогание, боль в эпигастриальной области, уплотнение кожи и образование трещин, мышечные спазмы, СКВ
Триметафана камсилат Arfonad. Раствор для инъекций	Гипертонический криз (адреноблокатор, холинолитик). <i>Дети:</i> 50–150 мкг/кг/мин. <i>Взрослые:</i> 0,5–2 мг/мин	<i>Побочные эффекты:</i> анорексия, тошнота, сухость во рту, паралитическая кишечная непроходимость, задержка мочи, паралич аккомодации, зуд, крапивница, апноэ, гипотензия
Триметобензамид Tigan, международное название. Капсулы: 100, 250 мг. Ректальные свечи: 100, 200 мг. Раствор для инъекций: 100 мг/мл	Купирование тошноты и рвоты (ингибирует стимуляцию хеморецепторной триггерной зоны в продолговатом мозге). <i>Дети:</i> Внутрь, ректально: 15–20 мг/кг/сут в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> Внутрь: по 250 мг 3–4 раза в день. В/м, ректально: по 200 мг 3–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, головокружение, головная боль, диарея, мышечные спазмы
Трифторперазин Stelazine. Концентрат для приема внутрь: 10 мг/мл. Таблетки: 1, 2, 5, 10 мг. Раствор для инъекций	Психоз (фенотиазин, блокирует дофаминовые рецепторы в ЦНС). <i>Дети 6–12 лет:</i> Внутрь: по 1 мг 1–2 раза в сутки, дозу постепенно увеличивают до достижения эффекта (максимально — 15 мг/сут); в/м по 1 мг 2 раза в день. <i>Дети > 12 лет и взрослые:</i> внутрь по 1–2 мг 2 раза в день; в/м по 1–2 мг каждые 4–6 ч по потребности (максимально — 10 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, аритмии, псевдопаркинсонизм, поздние нейрорептические гиперкинезы, акатизия, дистония, запоры, заложенность носа, сухость во рту, злокачественная гипертензия
Тромбин для местного применения Thrombinar, Thrombogen, Thrombostat. Порошок	Гемостаз при небольших кровотечениях из капилляров и венул (катализирует превращение фибриногена в фибрин). Применяют место в виде раствора 1000–2000 ЕД/мл непосредственно на место повреждения	<i>Побочные эффекты:</i> аллергия
Трометамин THAM. Раствор для инъекций: 0,3 М (1 экв THAM = 3,3 мл раствора)	Коррекция метаболического ацидоза (взаимодействует с протонами водорода, образуя бикарбонат и буфер). <i>Новорожденные, младенцы, дети и взрослые:</i> Доза (мл 0,3 М раствора) = Масса тела (кг) × дефицит оснований; или 1–2 экв/кг/прием	<i>Побочные эффекты:</i> апноэ, гипогликемия, гиперкалиемия, раздражение тканей, некроз тканей при непосредственном контакте

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Тропикамид Mydriacyl. Глазные капли: 0,5, 1%	Мидриатик короткого действия (блокирует ответную реакцию сфинктера зрачка и ресничного тела на холинергические стимулы). <i>Дети и взрослые:</i> Паралич accommodation: ввести 1–2 капли 1% раствора; можно повторить через 5 мин. Мидриаз: ввести 1–2 капли 0,5% раствора за 15–20 мин до исследования	<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, сонливость, головная боль, сухость во рту, нечеткость зрения, светобоязнь
Тубокурарии Раствор для инъекций	Недеполяризирующий миорелаксант для анестезии (блокирует рецепторы ацетилхолина). <i>Новорожденные:</i> начинают с 0,3 мг/кг; поддерживающая доза — 0,1 мг/кг. <i>Дети:</i> начинают с 0,2–0,5 мг/кг, затем назначают поддерживающую дозу 0,04–0,1 мг/кг на прием. <i>Взрослые:</i> начинают с 6–9 мг, поддерживающая доза — 3–4,5 мг	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, длительное угнетение дыхания
Урокиназа Abbokinase. Раствор для инъекций	Тромболитическое средство, применяется для лечения недавно развившихся тромбозов (активирует превращение плазминогена в плазмин). <i>Новорожденные, младенцы, дети и взрослые:</i> в/в нагрузочная доза — 4400 ЕД/кг, поддерживающая доза — 4000–10 000 ЕД/кг/ч. Тромбоз в/в катетера: заполнить весь объем катетера раствором урокиназы в концентрации 5000 ЕД/мл и оставить в просвете в течение 1–4 ч	<i>Побочные эффекты:</i> кровотечения, гематома, аллергические реакции, бронхоспазм. <i>Контроль:</i> D-димер, продукты деградации фибрина, активированное время свертывания
Урсодиол, урсодезоксихолевая кислота Actigall. Капсулы: 300 мг. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Растворение желчных камней, лечение холестаза у новорожденных, обусловленное полным парентеральным питанием (снижает содержание холестерина в желчи). <i>Новорожденные:</i> 10–18 мг/кг/сут внутрь в 1–3 приема. <i>Младенцы:</i> 30 мг/кг/сут в 2–3 приема. <i>Взрослые:</i> 300 мг на ночь в течение 6–12 мес.	<i>Побочные эффекты:</i> диарея, диспепсия, болезненность в правом подреберье, ринит, зуд, головная боль
Фактор свертывания IX, человеческий Копупе 80, Proplex, Profilnine. Раствор для инъекций	Кровоточивость у пациентов с дефицитом фактора свертывания IX, т. е. с гемофилией В (болезнь Кристмаса), либо с наличием ингибиторов фактора VIII, т. е. с гемофилией А (восполнение недостающего фактора свертывания). <i>Дети и взрослые:</i> 20–25 ЕД/кг/прием (максимальная частота введения — ежедневно); пациенты с наличием ингибиторов VIII фактора: 75–100 ЕД/кг/прием (максимальная частота введения — каждые 6 ч)	<i>Побочные эффекты:</i> приливы, лихорадка, головная боль, озноб, крапивница, тромбоз (при высоких дозах), покалывания, чувство тяжести в голове и шее
Фамотидин Rercid. Таблетки: 20, 40 мг. Раствор для инъекций	Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, контроль pH желудочного содержимого у пациентов в критическом состоянии (блокирует H ₂ -рецепторы). <i>Младенцы и дети:</i> внутрь, в/в 1–2 мг/кг/сут в 1–2 приема; максимально — 40 мг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь 40 мг/сут на ночь, в/в по 20 мг 2 раза в день	<i>Предостережение:</i> снизить дозу при угнетении функции почек: КК 30–50 мл/мин — 50 % дозы, КК < 30 мл/мин — 25 % дозы. <i>Побочные эффекты:</i> желудочно-кишечные нарушения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов
Фексофенадин Allegra. Капсулы: 60 мг. Таблетки: 30, 60, 180 мг	Антигистаминный препарат, селективный блокатор периферических H ₁ -рецепторов. Лечение сезонного аллергического ринита (поллиноза) и хронической крапивницы. <i>Дети до 12 лет:</i> по 30 мг 2 раза в день. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 60 мг 2 раза в день или 180 мг в сутки	<i>Побочные эффекты:</i> очень хороший профиль безопасности; токсические явления редки даже при передозировке (преимущественно головокружение, сонливость и сухость во рту)
Фелбамат Felbatol. Таблетки: 400, 600 мг. Суспензия для приема внутрь: 600 мг/5 мл	Вспомогательный препарат, используемый преимущественно для терапии не поддающихся лечению противосудорожными средствами генерализованных и парциальных эпилептических припадков в сочетании с синдромом Леннокса—Гасто (противосудорожный препарат с неизвестным механизмом действия). <i>Дети:</i> 2–14 лет: начинают с 15 мг/кг/сут в 3–4 приема, затем еженедельно повышают на 15 мг/кг/сут до максимальной дозы 45 мг/кг/сут или 3600 мг (ориентируются на меньшую дозу). > 14 лет: начинают с 1200 мг/сут в 3–4 приема; еженедельно дозу повышают на 1200 мг/сут до максимальной дозы 3600 мг/сут	<i>Предостережение:</i> известно более 30 случаев печеночной недостаточности и апластической анемии с частым летальным исходом. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, бессонница, спутанность сознания, утомляемость, поведенческие расстройства, депрессия, атаксия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, тромбоцитопения, гранулоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатит, острая печеночная недостаточность. <i>Контроль:</i> взаимодействует с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой: при назначении фелбамата следует контролировать уровень всех указанных препаратов

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Феназопиридин Pyridium, международное название. Таблетки: 100, 200 мг	Анестетик для мочевых путей, применяется для симптоматического лечения жжения и зуда в мочевых путях, связанных с урологическими процедурами или инфекцией. <i>Дети:</i> по 12 мг/кг/сут внутрь каждые 8 ч. <i>Взрослые:</i> по 100–200 мг внутрь каждые 6–8 ч	<i>Предостережение:</i> изменяет цвет мочи на оранжевый, красный. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, сыпь, метгемоглобинемия. Назначают после еды для снижения проявлений со стороны ЖКТ
Фенилэфрина гидрохлорид Neo-Suphrine, международное название. Раствор для инъекций: 10 мг/мл. Капли в нос/дозированный аэрозоль для интраназального введения: 0,16–1%. Глазные капли	Агонист α -адренорецепторов, периферический вазоконстриктор, используется для лечения гипотензии и шока, а также в качестве противоотечного средства для интраназального применения. Для лечения заложенности носа <i>Младенцы:</i> по 1–2 капли 0,16% раствора в каждую ноздрю каждые 3–4 ч. <i>Дети 1–6 лет:</i> по 1–2 капли 0,125% раствора/дозы аэрозоля в каждую ноздрю каждые 3–4 ч. <i>6–12 лет:</i> по 1–2 капли 0,25% раствора/дозы аэрозоля в каждую ноздрю каждые 3–4 ч. <i>> 12 лет и взрослые:</i> по 1–2 капли 0,25–0,5% раствора/дозы аэрозоля в каждую ноздрю каждые 3–4 ч. Гипотензия/шок <i>Дети:</i> по 5–20 мкг/кг в/в каждые 10–15 мин. Можно назначать в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 0,1–0,5 мкг/кг/мин, скорость повышают до достижения желаемого эффекта (например, АД). <i>Взрослые:</i> по 0,1–0,5 мг в/в каждые 10–15 мин либо в виде непрерывной в/в инфузии со скоростью 100–180 мкг/мин; скорость повышают до достижения желаемого эффекта. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия <i>Дети:</i> 5–10 мкг/кг в/в в течение 20–30 с. <i>Взрослые:</i> 0,25–0,5 мг в/в в течение 20–30 с	<i>Предостережение:</i> пациенты с гипертензией. Инъекционная форма содержит сульфиты. При длительном употреблении капель в нос/злоупотреблении развивается рикошетная заложенность носа. <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, стенокардия, брадикардия, беспокойство, некроз тканей при подкожном введении. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> симпатомиметики, антагонисты α -адренорецепторов, ингибиторы МАО
Фенитоин Dilantin; международное название (применять с осторожностью). Капсулы длительного действия: 30, 100 мг. Капсулы быстрого действия: 30, 100 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 50 мг/мл	Противосудорожное и противоаритмическое средство. Эпилептический статус: нагрузочная доза <i>Новорожденные:</i> 15–20 мг/кг в/в; скорость введения не должна превышать 0,5 мг/кг/мин. <i>Дети и взрослые:</i> 15–18 мг/кг в/в; скорость введения не должна превышать 1–3 мг/кг/мин. Поддерживающая доза <i>Новорожденные:</i> 5 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>Дети 0,5–6 лет:</i> 8–10 мг/кг/сут. <i>7–9 лет:</i> 6–8 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>10–16 лет:</i> 6–7 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>Взрослые:</i> 300–600 мг/сут однократно или в 2 приема. Аритмии: нагрузочная доза <i>Дети и взрослые:</i> по 1,25 мг/кг в/в каждые 5 мин до достижения желаемого эффекта или до общей дозы 15 мг/кг. Поддерживающая доза <i>Дети:</i> по 5–10 мг/кг/сут каждые 8–12 ч. <i>Взрослые:</i> по 250 мг каждые 6–8 ч	<i>Предостережение:</i> вводить в/в медленно, биодоступность при приеме внутрь может существенно различаться (лучше использовать жевательные таблетки). Суспензию для приема внутрь следует хорошо встряхнуть перед употреблением. Препарат подчиняется нелинейной (дозозависимой) элиминации согласно формуле Михаэлиса—Ментена, что следует учитывать при подборе дозы. При некоторых патологических состояниях (почечная недостаточность, острая травма головы) может развиваться дисбаланс между свободной фракцией препарата и связанной с белками плазмы. <i>Побочные эффекты:</i> заторможенность, головокружение, нистагм, гипотензия, гирсутизм, гиперплазия десен, сыпь, синдром Стивенса—Джонсона, гепатит, тромбофлебит. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> могут усиливать выведение с печенью некоторых лекарственных средств, оральных контрацептивов, гризеофульвина, кортикостероидов, циклоспорина. В значительной мере связывается с белками плазмы, может вытеснять из связи с белками плазмы другие препараты. <i>Контроль:</i> концентрация фенитоина: терапевтический диапазон — 8–20 мкг/мл. При необходимости оценивают концентрацию свободного препарата: терапевтический диапазон — 1–2 мкг/мл

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Фенобарбитал Международное название. Эликсир: 15 мг/5 мл; 20 мг/5 мл. Таблетки: 8, 15, 30, 60, 100 мг. Раствор для инъекций: 30, 60, 130 мг/мл	Препарат из группы барбитуратов, обладающий угнетающим действием в отношении ЦНС. Применяется как седативное, снотворное, противосудорожное средство и для анестезии. Купирование судорог: нагрузочная доза <i>Дети и взрослые:</i> 15–20 мг/кг внутрь, в/в. Поддерживающая доза <i>Новорожденные:</i> 3–4 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>Дети:</i> 5–6 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>Взрослые:</i> 1–3 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. Седативное действие <i>Дети:</i> 2 мг/кг на прием. Гипербилирубинемия <i>Дети:</i> 3–8 мг/кг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема. <i>Взрослые:</i> 90–180 мг/сут внутрь, в/в однократно или в 2 приема	<i>Предостережение:</i> дозу подбирают до достижения желаемого эффекта. Вводят в/в со скоростью ≤ 30 мг/мин у новорожденных и ≤ 60 мг/мин у взрослых. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, сонливость, угнетение дыхания, парадоксальное возбуждение. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> может усиливать выведение с печенью многих лекарственных средств, оральных контрацептивов, гризеофульвина, кортикостероидов. На метаболизм фенобарбитала также могут влиять некоторые препараты: вальпроевая кислота, хлорамфеникол, фелбамат. Целевые сывороточные концентрации: 15–40 мкг/мл; кома (острая) — более 60 мкг/мл. <i>Контроль:</i> концентрации фенобарбитала: терапевтическая — 15–40 мкг/мл; кома (острая) — более 60 мкг/мл
Феноксibenзамин Dibenzylamine. Капсулы: 10 мг	Антагонист α -адренорецепторов, используемый для симптоматического лечения феохромоцитомы. <i>Дети:</i> 0,2–2 мг/кг/сут внутрь ежедневно. Подбирать дозу до достижения желаемого эффекта (например, по уровню АД). <i>Взрослые:</i> по 10 мг внутрь 2 раза в день. Подбирать дозу до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> антагонист α -адренорецепторов длительного действия. <i>Побочные эффекты:</i> постуральная гипотензия, обморок, головокружение. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> симпатомиметические средства
Фентанила цитрат Duragesic, Sublimaze. Раствор для инъекций, лекарственная форма для кожного применения, таблетки для приема внутрь	Купирование боли, седация, премедикация перед оперативным вмешательством, дополнительный препарат при анестезии (наркотический анальгетик, связывается с опиатными рецепторами). <i>Новорожденные и младенцы:</i> в/в 1–4 мкг/кг/прием; можно повторять каждые 2–4 ч или вводить в виде непрерывной инфузии со скоростью 0,5–5 мкг/кг/ч. <i>Дети 1–12 лет:</i> обезболивание: в/м, в/в 1–3 мкг/кг, можно повторять каждые 30–60 мин либо вводить в виде непрерывной инфузии со скоростью 1–5 мкг/кг/ч; таблетки для приема внутрь в дозе 5–15 мкг/кг. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> обезболивание: в/м, в/в со скоростью 0,5–1,0 мкг/кг, можно повторять через 30–60 мин. Пластырь: 25–100 мкг/ч по потребности. Внутрь: 5 мкг/кг или 400 мкг (ориентируясь на меньшую дозу). Анестезия: в/в, в/м 2–50 мкг/кг	<i>Предостережение:</i> быстрое в/в введение может привести к ригидности скелетной мускулатуры и грудной клетки, нарушению и угнетению дыхания; после 3–5 дней лечения может развиться физическая зависимость. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, угнетение ЦНС, запор, спазм желчных путей, тошнота, рвота, спазм мочевых путей, угнетение дыхания
Фентолами Regitine. Раствор для инъекций: 5 мг/мл	Антагонист α -адренорецепторов, используемый для диагностики и лечения феохромоцитомы, а также для лечения подкожного введения α -адреномиметиков (например, дофамина, добутамина, адреналина, норадrenalина, фенилэфрина). Диагностика феохромоцитомы: <i>дети:</i> 0,05–0,1 мг/кг/прием (обычная максимальная доза — 5 мг); <i>взрослые:</i> 5 мг на прием. Послеоперационный период: <i>Дети:</i> по 0,05–0,1 мг/кг каждые 1–2 ч, дозу подбирают на основании необходимого эффекта и продолжительности действия. Обычная максимальная доза — 5 мг. Лечение подкожного введения α -адреномиметиков 5–10 мг в 10 мл 0,95-NS. Пораженную область инфильтрируют небольшим количеством раствора с помощью иглы размером 27–30 G; общая доза не должна превышать 0,1 мг/кг	<i>Предостережение:</i> антагонист α -адренорецепторов короткого действия. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, головокружение, гастрит. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> симпатомиметические средства
Физостигмин Antilirium. Раствор для инъекций, глазные капли, мазь	Ингибитор ацетилхолинэстеразы. В отличие от неостигмина проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает центральным действием. Для лечения холинергического синдрома используется с крайней осторожностью. <i>Дети:</i> 0,001–0,03 мг/кг/прием в/м, в/в, п/к, повторяют каждые 15–20 мин до развития желаемого эффекта (максимальная общая доза — 2 мг). <i>Взрослые:</i> 0,5–2 мг в/м, в/в, п/к, повторяют каждые 15–20 мин до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> пациенты с брадикардией, аритмиями, бронхиальной астмой, язвенной болезнью. В качестве антидота может назначаться опытным специалистом только по жизненным показаниям. <i>Побочные эффекты:</i> сердцебиение, беспокойство, гиперсаливация, повышение секреции, фасцикуляции, бронхоспазм

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Филграстим, Г-КСФ Neupogen. Раствор для инъекций: 300 мкг/мл	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ограничивает продолжительность нейтропении (стимулирует продукцию, созревание и активацию нейтрофилов). <i>Новорожденные:</i> 5 мкг/кг/прием 1 раз в день, 3–6 дней подряд. <i>Дети и взрослые:</i> 5–10 мкг/кг/прием 1 раз в день, 14 дней подряд; если в течение 3 последовательных дней абсолютный уровень нейтрофилов сохраняется на уровне >1000/мкл, лечение можно прекратить	<i>Предостережение:</i> повышает риск гемобластоза. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, васкулит, лихорадка, обострение существующих заболеваний кожи, повышение содержания мочевой кислоты, тромбоцитопения, боль в областях расположения костного мозга (зависит от дозы, преимущественно локализуется в нижней части спины, подвздошном гребне, грудине), гематурия, протеинурия
Фитонадион AquaMERPHYTON, Mephyton. Таблетки: 5 мг. Раствор для инъекций	Витамин K ₁ (дотация к питанию); применяется также для лечения геморрагических состояний у новорожденных и при отравлении препаратами из группы варфарина. <i>Дети:</i> 1–2 мг/прием в/м, в/в, п/к до достижения эффекта; при назначении внутрь дозу можно повышать до 2,5–5 мг. <i>Взрослые:</i> 10 мг/сут в/м, в/в, п/к или 5–25 мг/сут внутрь. Для лечения отравления препаратами из группы варфарина могут потребоваться более высокие дозы	<i>Предостережение:</i> вводят в/в медленно (в течение 15–30 мин), что позволяет избежать приливов. В зависимости от типа антикоагулянтов непрямого действия может потребоваться многократное назначение фитонадиона в течение длительного времени. <i>Побочные эффекты:</i> приливы, гипотензия
Флекаинид Tambocor. Таблетки: 50, 100, 150 мг. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Наджелудочковая тахикардия и желудочковые аритмии (антиаритмический препарат класса Ic, замедляет проводимость в миокарде). <i>Дети:</i> начинают с 1–3 мг/кг/сут в 3 приема; затем дозу можно повышать до 12 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> начальная доза — по 100 мг 2 раза в день; можно повышать на 100 мг/сут каждые 4 дня до достижения максимальной дозы 400 мг/сут	<i>Предостережение:</i> снизить дозу на 25–50 % при почечной недостаточности, избегать назначения при АВ-блокаде II и III степени. <i>Побочные эффекты:</i> брадикардия, АВ-блокада, усиление аритмий, сердечная недостаточность, головокружение, зрительные нарушения, головная боль, утомляемость, астения, тошнота, запор, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов, парестезии, тремор. <i>Контроль:</i> сывороточная концентрация препарата (терапевтический диапазон — 0,2–1 мкг/мл)
Флувоксамин Luvox, международное название. Таблетки: 25, 50, 100 мг	Ингибитор обратного захвата серотонина, лечение депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства. <i>Дети до 12 лет:</i> начинают с 25 мг/ч, затем повышают на 25 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения эффекта или максимальной дозы 200 мг/сут. Если необходимая доза превышает 50 мг/сут, ее делят на 2 приема. <i>Дети старше 12 лет:</i> начинают с 25 мг/сут; затем повышают на 25 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения эффекта или максимальной дозы 300 мг/сут. Если необходимая доза превышает 50 мг/сут, ее делят на 2 приема. <i>Взрослые:</i> начинают с 50 мг/сут, затем повышают на 50 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения эффекта или максимальной дозы 300 мг/сут. Если необходимая доза превышает 100 мг/сут, ее делят на 2 приема	<i>Предостережение:</i> нельзя резко прекращать лечение, поскольку в течение нескольких дней может развиваться синдром отмены. Дозу снижают на 25–50 мг/сут каждые 5–7 дней. <i>Побочные эффекты:</i> спутанное сознание, головная боль, сухость во рту, тошнота, запор. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибирует печеночные ферменты цитохрома 2D6; одновременное назначение метадона или фенотиазинов может повышать их концентрацию
Флударабин, FAMP Fludara. Порошок для приготовления инъекционного раствора	Лечение В-клеточного хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза при отсутствии эффекта от иной терапии (противоопухолевые препараты, антиметаболиты). <i>Дети:</i> 10 мг/м ² в течение 15 мин, затем непрерывная инфузия в течение 5 дней в дозе 30,5 мг/м ² /сут. <i>Взрослые:</i> 20–25 мг/м ² в течение 30 мин, 5 дней	<i>Побочные эффекты:</i> нейротоксичность (преимущественно прогрессирующая демиелинизирующая энцефалопатия с угнетением сознания), спутанность сознания, мышечная слабость, судороги, метаболический ацидоз, гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, металлический привкус во рту, угнетение кроветворения (минимальный уровень лейкоцитов — через 8 дней, тромбоцитов — 16 дней, восстановление — через 5–7 нед.), пневмонит, одышка, сухой кашель, интерстициальный пневмонит, потеря слуха, обратимая гепатотоксичность
Флудрокортизона ацетат Florinef. Таблетки: 0,1 мг	Частичная заместительная терапия при лечении надпочечниковой недостаточности (обладает активностью минералокортикоидов и глюкокортикоидов). <i>Младенцы и дети:</i> 0,05–0,1 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 0,05–0,2 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, периферические отеки, сердечная недостаточность, судороги, головная боль, акне, сыпь, склонность к кровоподтекам, гипокалиемия, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, язвенная болезнь, слабость скелетной мускулатуры

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Флумазенил Romazicon. Раствор для инъекций	Антагонист бензодиазепинов, который препятствует развитию седативного эффекта (препятствует воздействию бензодиазепинов на комплекс ГАМК-бензодиазепиновый рецептор). <i>Дети:</i> нагрузочная доза — 0,005–0,01 мг/кг, затем непрерывная инфузия со скоростью 0,005–0,01 мг/кг/ч (максимальная общая доза — 1 мг)	<i>Предостережение:</i> избегать применения, если бензодиазепины назначались для лечения угрожающих жизни осложнений, например эпилептического статуса, повышения ВЧД. <i>Побочные эффекты:</i> аритмии, гипотензия или гипертензия, судороги, симптомы острой отмены (при зависимости к бензодиазепинам или трициклическим антидепрессантам)
Флунизолид AeroBid, Nasalide. Ингалятор-дозатор: 250 мкг/нажатие. Дозированный аэрозоль для интраназального введения: 25 мкг/нажатие	Бронхиальная астма и ринит (ингаляционный кортикостероид, противовоспалительное средство). <i>Дети и взрослые:</i> вдох через рот — по 2–4 вдоха 2 раза в день; аэрозоль для интраназального введения: по 1–2 впрыска в каждую ноздрю 2–3 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> кандидозная инфекция полости носа и глотки, дисфония, боль в горле, горький привкус во рту, раздражение слизистой оболочки носа, головная боль, головокружение, кратковременная задержка развития
Флуоксетина гидрохлорид Prozac. Капсулы: 10, 20 мг. Раствор для приема внутрь: 20 мг/5 мл	Депрессия и обсессивно-компульсивное расстройство (антидепрессант, ингибирует захват серотонина в ЦНС). <i>Дети 5–18 лет:</i> начинают с 5–10 мг/сут, затем медленно повышают дозу до достижения эффекта (максимально — 20 мг/сут). <i>Взрослые:</i> начинают с 20 мг/сут, затем медленно повышают дозу на 20 мг до достижения эффекта (максимальная доза — 80 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> избегать назначения пациентам, получающим ингибиторы МАО. <i>Побочные эффекты:</i> головная боль, нервозность, бессонница, беспокойство, мании, суицидальные мысли, тремор, тошнота, анорексия, диарея, запор, сухость во рту, снижение массы тела. <i>Контроль:</i> сывороточная концентрация флуоксетина (терапевтическая — 100–800 нг/мл), норфлуоксетина (терапевтическая — 100–600 нг/мл)
Флуорометолон Flarex, FML, Глазная мазь: 0,1%. Глазная суспензия: 0,1; 0,25%	Воспалительные заболевания глаз (глюкокортикоид для применения в офтальмологии, противовоспалительное средство). <i>Дети старше 2 лет и взрослые:</i> Мазь: наносить 3 раза в день при легкой и умеренной тяжести заболевания, в тяжелых случаях — каждые 4 ч. Капли: вводят по 1–2 капли в конъюнктивный мешок каждый час днем и каждые 2 ч ночью до достижения эффекта, затем каждые 4–8 ч	<i>Побочные эффекты:</i> местное покалывание и жжение, повышение внутриглазного давления
Флуоцинолона ацетонид Fluonid, Synalar, международное название. Крем для местного применения, мазь, шампунь, масляный раствор: 0,01–0,025%	Воспаление и дерматозы при условии эффективности кортикостероидов (кортикостероид для местного применения, противовоспалительное средство). <i>Дети и взрослые:</i> наносить тонким слоем 2–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> акне, гипопигментация, аллергический дерматит, атрофия кожи, фолликулит, вторичные инфекции, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка развития
Флуоцинонид Fluonex, Lidex, международное название. Крем, гель, мазь, раствор: 0,05%	Воспаление и дерматозы при условии эффективности кортикостероидов (кортикостероид для местного применения, противовоспалительное средство). <i>Дети и взрослые:</i> наносить тонким слоем 2–4 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> акне, гипопигментация, аллергический дерматит, атрофия кожи, фолликулит, вторичные инфекции, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка развития
Флутиказон Flonase, Flovent. Раствор для интраназального введения: 50 мкг/нажатие. Дозированный аэрозоль: 44, 110, 220 мкг/нажатие. Rotadisk: 50, 100, 250 мкг/доза	Аллергический ринит и хроническая бронхиальная астма (кортикостероид для ингаляционного введения). <i>Дети и взрослые:</i> Дозированный аэрозоль для интраназального введения: 1–2 впрыска в каждую ноздрю 1 раз в день. Дозированный аэрозоль: по 88–880 мкг 2 раза в день (в зависимости от тяжести бронхиальной астмы и необходимости на фоне системного применения кортикостероидов). Rotadisk: по 50–1000 мкг 2 раза в день (в зависимости от тяжести бронхиальной астмы и необходимости на фоне системного применения кортикостероидов)	<i>Побочные эффекты:</i> дисфония, кандидозный стоматит, угнетение функций надпочечников, задержка роста, катаракта

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Фолиевая кислота Международное название. Раствор для инъекций. Таблетки: 0,4, 0,8, 1 мг. Лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Лечение фолиеводефицитной (т. е. мегалобластной, макроцитарной) анемии; фолиевая кислота выступает в роли кофактора при нормальном эритропоэзе. <i>Новорожденные до 6 мес.:</i> внутрь 25–35 мкг/сут. <i>6 мес. — 3 года:</i> 50 мкг/сут. <i>4–6 лет:</i> 75 мкг/сут. <i>7–10 лет:</i> 100 мкг/сут. <i>11–14 лет:</i> 150 мкг/сут. <i>> 15 лет и взрослые:</i> 200 мкг/сут. Недостаточность фолиевой кислоты: 1 мг/сут	<i>Предостережение:</i> высокие дозы фолиевой кислоты могут скрывать гематологические проявления дефицита витамина В ₁₂ , тогда как неврологические проявления прогрессируют
Фосфенитоин Сегебух. Раствор для инъекций: флаконы 10 мл, содержащие 750 мг фосфенитоина (500 мг фенитоина); флаконы 2 мл, содержащие 150 мг фосфенитоина	Острые судорожные припадки (может применяться в качестве заместителя фенитоина). <i>Дети и взрослые:</i> нагрузочная доза составляет 15–20 мг/кг эквивалентной дозы фенитоина (максимальная скорость введения — 150 мг/мин). Может заменять поддерживающие дозы фенитоина для в/м или в/в введения. 1,5 мг фосфенитоина соответствуют 1 мг фенитоина	<i>Предостережение:</i> аналогично фенитону. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> аналогично фенитону
Фторид Международное название. Капли для приема внутрь, гель для местного применения, таблетки, ополаскиватель для местного применения, раствор для приема внутрь	Профилактика зубного кариеса (способствует минерализации эмали зубов, повышает ее устойчивость к воздействию кислоты). Зубной ополаскиватель или гель: <i>Дети:</i> 5–10 мл после чистки зубов. <i>Взрослые:</i> 10 мл после чистки зубов	<i>Побочные эффекты:</i> желудочно-кишечные нарушения в случае проглатывания, фторид олова может вызывать окрашивание зубов
Фторурацил Adrucil, Efudex, Fluoroplex. Раствор для инъекций, раствор для местного применения, крем	Химиотерапия опухолей (противоопухолевое средство, антиметаболит, который ингибирует тимидилатсинтазу, что ведет к дефициту тимидина). <i>Дети и взрослые:</i> в/в 12 мг/кг/сут (максимально — 800 мг/сут) в течение 4–5 дней, затем 6 мг/кг через день, всего 4 дозы. Повторить через 4 нед. Крем или 5% раствор. наносить на всю пораженную область 2 раза в день	<i>Побочные эффекты:</i> аритмии, гипотензия, сердечная недостаточность, мозжечковая атаксия, спутанность сознания, алопеция, пигментация кожи, зудящая пятнисто-папулезная сыпь, фотосенсибилизация, ладонно-подошвенная эритродермия, потеря ногтей, гиперпигментация ногтевого ложа, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, эзофагит, стоматит, гепатотоксичность, конъюнктивит, угнетение кроветворения (лейкоциты и тромбоциты: начало — через 7–10 дней, минимальный уровень — 9–14 дней, восстановление — 21 день)
Фуросемид Lasix, международное название. Раствор для инъекций: 10 мг/мл. Раствор для приема внутрь: 10, 40 мг/мл. Таблетки: 20, 40, 80 мг	Диуретик (ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах). <i>Недоношенные новорожденные:</i> по 0,5–2 мг/кг в/в или по 1–4 мг/кг внутрь каждые 12–48 ч (до достижения эффекта). <i>Младенцы и дети:</i> по 1–2 мг/кг в/в или по 1–4 мг/кг внутрь каждые 6–24 ч либо в виде непрерывной инфузии со скоростью 0,05 мг/кг/ч (дозу увеличивают до достижения эффекта). <i>Взрослые:</i> 10–600 мг/сут в 1–4 приема либо в виде непрерывной инфузии со скоростью 0,05 мг/кг/ч (дозу увеличивают до достижения эффекта)	<i>Побочные эффекты:</i> дегидратация, потеря электролитов, гиперурикемия, фотосенсибилизация, ишемический гепатит, гиперкальциурия, мочекаменная болезнь, ототоксичность (при скорости в/в инфузии более 4 мл/мин), желудочно-кишечные нарушения
Хинидин Quinaglute, Quinidex, международное название. Таблетки (в виде сульфата): 200, 300 мг; таблетки длительного действия: 300 мг. Таблетки длительного действия (в виде глюконата): 324 мг. Раствор для инъекций (в виде глюконата): 80 мг/мл	Препарат, угнетающий сократимость миокарда; используется для лечения аритмий: наджелудочковой тахикардии, пароксизмальной желудочковой тахикардии, предсердных/желудочковых экстрасистол. <i>Дети:</i> пробная доза для исключения идиосинкразии — 2 мг/кг внутрь, в/м, в/в; затем назначают по 20–50 мг/кг/сут хинидина сульфата внутрь каждые 4 ч или по 2–10 мг/кг хинидина глюконата в/в каждые 3–6 ч. <i>Взрослые:</i> по 199–600 мг хинидина сульфата внутрь каждые 4–6 ч; по 324–972 мг хинидина глюконата внутрь каждые 8–12 ч; 200–400 мг/прием хинидина сульфата в/в; дозу увеличивают до достижения желаемого эффекта	<i>Предостережение:</i> возможен обморок при введении первой дозы препарата; 267 мг хинидина глюконата = 200 мг хинидина сульфата. В/в вводят медленно, со скоростью менее 10 мг/мин. <i>Побочные эффекты:</i> обморок, гипотензия, АВ-блокада, лихорадка, дискомфорт в животе, угнетение костного мозга, тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, симптомы отравления хинином. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> верапамил, циметидин, фенитоин, фенобарбитал, рифампин, диоксин

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Хлоралгидрат Снотворное; седативное средство. Noctec; капсулы: 250, 500 мг. Сироп: 250, 500 мг/5 мл. Свечи: 324, 500, 648 мг	Снотворное/седативное средство короткого действия (механизм неизвестен). <i>Новорожденные:</i> 25 мг/кг/прием. <i>Дети:</i> 25–100 мг/кг/прием. <i>Взрослые:</i> 250–1000 мг/прием. Прием препарата можно повторять каждые 6–8 ч. Более низкие дозы вызывают седативный эффект, более высокие — снотворный	<i>Предостережение:</i> повторное назначение у новорожденных может вызвать накопление активного метаболита трихлорэтанола, который обладает гепатотоксическим свойством и вызывает вытеснение билирубина из комплекса с альбумином
Хлорамбуцил Противоопухолевое алкилирующее средство. Leukeran, таблетки по 2 мг	Различные злокачественные опухоли, включая лимфогранулематоз и лимфому, а также хронический лимфолейкоз, нефротический синдром (алкилирование нарушает процесс репликации и транскрипции ДНК). <i>Дети и взрослые:</i> 0,1–0,2 мг/кг/сут в течение 3–6 нед. Дальнейшие дозы подбирают на основании данных анализа крови	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения (начало через 7 дней после приема препарата, минимальный уровень форменных элементов — через 10–14 дней после приема препарата, восстановление — через 28 дней); сыпь, гиперурикемия, тошнота, рвота, диарея, язвы в полости рта, пневмосклероз, некроз печени, периферическая невропатия
Хлорзоксзон Миорелаксант скелетной мускулатуры. Parafon Forte, Paraflex. Таблетки: 250, 500 мг	Симптоматическое лечение мышечного спазма и боли (угнетает полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга и подкорковых структур). <i>Дети:</i> 20 мг/кг/сут в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг 3–4 раз в день	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость
Хлорметин Mustargen Hydrochloride. Раствор для инъекций	Химиотерапия рака (алкилирующий препарат, ингибирует синтез ДНК и РНК). <i>Дети:</i> в составе схемы МОРР (хлорметин, винкристин, прокарбазин и преднизон) в/в в дозе 6 мг/м ² на 1-й и 8-й день 28-дневной схемы. <i>Взрослые:</i> в/в 0,4 мг/кг (12–16 мг/м ²) 1 раз в месяц	<i>Предостережение:</i> при подкожном введении немедленно обработать стерильным раствором тиосульфата (0,2 М) и наложить холодный компресс на 6–12 ч. <i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота, диарея, тяжелая угнетение кроветворения (начало — через 4–7 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14 дней, восстановление — 21 день), ототоксичность, провоцирует развитие опоясывающего лишая, алопеции, гиперурикемии
Хлоротиазид Диуретик. Международное название. Таблетки: 250, 500 мг. Суспензия: 250 мг/5 мл. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 500 мг	Гиперволемия и гипертензия (ингибирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах нефронов). <i>Новорожденные и дети до 6 мес.:</i> внутрь по 20–40 мг/кг/сут в 2 приема; в/в 2–8 мг/кг/сут в 2 приема. <i>Дети старше 6 мес.:</i> внутрь 20 мг/кг/сут в 2 приема; в/в 4 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> внутрь 0,5–2 г/сут в 1–2 приема; в/в 500–1000 мг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, лейкопения, преренальная азотемия
Хлорпромазид Препарат из группы производных фенотиазина. Thorazine. Капсулы: 30, 75, 150, 200, 300 мг. Концентрированный раствор для приема внутрь: 30, 100 мг/мл. Свечи: 25, 100 мг. Сироп: 10 мг/5 мл. Таблетки: 10, 25, 50, 100, 200 мг. Раствор для инъекций: 25 мг/мл	Психоз, мании, синдром Жилье де ла Туретта, поведенческие расстройства, тошнота, рвота (блокирует постсинаптические дофаминергические рецепторы мезолимбической системы головного мозга, выраженный α -адренолитический эффект). <i>Дети старше 6 мес.:</i> внутрь 0,5–1 мг/кг/прием каждые 4–6 ч; ректально 1 мг/кг/прием каждые 6–8 ч; в/м или в/в 0,5–1 мг/кг/прием каждые 6–8 ч. <i>Взрослые:</i> Психоз: внутрь 30–800 мг/сут в 1–4 приема (начинать с минимальной дозы, затем повышать до достижения эффекта); в/в или в/м начальная доза — 25 мг/кг, затем повышать до достижения эффекта (максимальная доза — 400 мг/прием каждые 4–6 ч). Тошнота и рвота: внутрь по 10–25 мг каждые 4–6 ч; в/м или в/в по 25–50 мг каждые 4–6 ч; ректально по 50–100 мг каждые 6–8 ч	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, аритмии, псевдопаркинсонизм, поздние нейролептические гиперкинезы, акатизия, дистония, запор, заложенность носа, сухость во рту, злокачественная гипертермия. <i>Контроль:</i> концентрации хлорпромазида: терапевтическая — 50–300 нг/мл, токсическая >750 нг/мл
Хлорпропамид Пероральное гипогликемизирующее средство из группы производных сульфонилмочевины. Diabinese. Таблетки: 100, 250 мг	Контроль уровня сахара при сахарном диабете типа 2 (стимулирует выделение инсулина из β -клеток поджелудочной железы). <i>Взрослые:</i> начальная доза — 250 мг 1 раз в день, можно повышать на 125 мг каждые 3–5 дней до достижения эффекта (максимально — 750 мг/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> нарушения ЖКТ, фотосенсибилизация, гепатотоксичность, гипонатриемия, синдром гиперсекреции АДГ

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментария (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Хлорталидон Тиазидный диуретик. Nurotop. Таблетки: 20, 25, 100 мг	Гиперволемиа и легкая гипертензия (ингибирует реабсорбцию ионов натрия и хлора в корковом сегменте восходящей части петли Генле, где происходит разведение). <i>Дети:</i> 1–2 мг/кг 1 раз в день. <i>Взрослые:</i> 25–100 мг 1 раз в день	<i>Побочные эффекты:</i> фотосенсибилизация, нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемиа
Хлорфенирамина малеат Антигистаминный препарат, международное название. Капсулы: 12 мг. Капсулы длительного действия: 6, 8, 12 мг. Сироп: 2 мг/5 мл. Таблетки: 4, 8, 12 мг. Жевательные таблетки: 2 мг. Таблетки длительного действия: 8, 12 мг	Аллергия (конкурирует с гистамином за H ₁ -рецепторы). <i>Дети:</i> 2–6 лет: по 1 мг каждые 4–6 ч. 6–12 лет: по 2 мг каждые 4–6 ч или препарат длительного действия в дозе 8 мг на ночь. > 12 лет и взрослые: по 4 мг каждые 4–6 ч или препарат длительного действия в дозе 12 мг на ночь	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, психомоторное возбуждение (у детей), сухость во рту, нечеткость зрения
Холестирамин Гиполипидемическое средство. Questran. Порошок: 4 г смолы/9 г порошка	Гиперхолестеринемия (формирует с желчными кислотами и холестерином ЛПНП не-всасываемый комплекс). <i>Дети:</i> 240 мг/кг/сут в 3 приема. <i>Взрослые:</i> по 4 г 1–6 раз в день	<i>Побочные эффекты:</i> гиперхлоремический ацидоз, запор, тошнота, рвота, боль и вздутие живота, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов
Холинтриасалицилат магния НПВС. Trilisate. Жидкая форма: 500 мг салицилата/5 мл. Таблетки: 500, 750, 1000 мг	Артрит (торможение синтеза простагландина). <i>Дети:</i> 30–60 мг/кг/сут в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 500–1500 мг 1–3 раза в день	<i>Предостережение:</i> противопоказан детям с подозрением на ветряную оспу или грипп из-за риска синдрома Рейе; противопоказан больным астмой и другим пациентам с высоким риском аллергических реакций. <i>Побочные эффекты:</i> желудочно-кишечные нарушения, шум в ушах, гепатотоксичность, отек легких. <i>Контроль:</i> концентрации салицилата: противовоспалительный эффект — 150–300 мкг/мл, обезболивающий или жаропонижающий эффект — 30–50 мкг/мл
Хорионический гонадотропин Гонадотропин, стимулятор овуляции. Chorox, Choron, Pregnyl. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 200, 500, 1000, 2000 ЕД/мл (10 мл)	Лечение вторичного гипогонадизма, крипторхизма, стимуляция овуляции (стимулирует выработку стероидных гормонов яичками и яичниками, заменяет лютеинизирующий гормон при стимуляции овуляции). <i>Дети:</i> Крипторхизм: 1000–2000 ЕД/м ² /прием 3 раза в неделю в течение 3 нед. или по 500 ЕД 3 раза в неделю в течение 4–6 нед. Вторичный гипогонадизм: 500–1000 ЕД/прием 3 раза в неделю в течение 3 нед.; или по 4000 ЕД 3 раза в неделю в течение 6–9 мес., затем дозу снижают до 2000 ЕД 3 раза в неделю в течение 3 мес. <i>Взрослые (доза менотропина):</i> по 5000 ЕД 3 раза в неделю в течение 4–6 мес.	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение сознания, утомляемость, преждевременное половое развитие, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста
Цианокобаламин, витамин В₁₂ Витамин. Международное название. Раствор для инъекций: 100, 1000 мкг/мл. Таблетки: 25, 50, 100, 250, 500, 1000 мкг	Болезнь Аддисона—Бирмера, дефицит витамина В ₁₂ (выступает в роли кофермента различных метаболических процессов). Болезнь Аддисона—Бирмера: <i>Дети:</i> 30–50 мкг/сут до общей дозы 1000–5000 мкг, затем — 100 мкг/мес. <i>Взрослые:</i> 100 мкг/сут в течение 6–7 дней, затем — 100 мкг/мес. Дефицит витамина В ₁₂ : <i>Дети:</i> 100 мкг/сут в течение 10–15 дней, затем по 100 мкг 1 или 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев. <i>Взрослые:</i> 30 мкг/сут в течение 5–10 дней, затем — 100–200 мкг/мес.	<i>Контроль:</i> уровень витамина В ₁₂ (норма: 150–750 пг/мл). Согласно некоторым данным, при снижении уровня менее 300 пг/мл развиваются неврологические и психические осложнения
Цизаприд Прокинетиическое средство, нормализует перистальтику ЖКТ. Propulsid. Таблетки: 10 мг	Гастрозофагеальный рефлюкс, нарушение эвакуаторной функции желудка и стойкий запор (усиливает высвобождение ацетилхолина в мышечно-кишечном сплетении). <i>Новорожденные и дети:</i> 0,15–0,3 мг/кг/прием 3–4 раз в день. <i>Взрослые:</i> по 10–20 мг 4 раз в день. Препарат назначают за 15–30 мин до еды	<i>Предостережение:</i> назначение высоких доз или комбинация с ингибиторами ферментов (например, с эритромицином, циметидином) может вызвать удлинение интервала Q–T, что предрасполагает к развитию пируэтной тахикардии.

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
		<i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, увеличение интервала Q-T, головная боль, беспокойство, бессонница, схваткообразная боль в животе, вздутие живота, диарея. <i>Контроль:</i> исходное ЭКГ и своевременное лечение осложнений
Циклизин Противорвотное средство. Marezine. Раствор для инъекций: 50 мг/мл. Таблетки: 50 мг	Профилактика и лечение тошноты, рвоты и головокружения при укачивании, купирование тошноты и рвоты после оперативного вмешательства (механизм неизвестен). <i>Дети 6–12 лет:</i> внутрь по 25 мг до 3 раз в сутки по потребности. <i>Взрослые:</i> внутрь по 50 мг каждые 4–6 ч (за 30 мин до поездки); максимальная доза — 200 мг/сут; в/м по 50 мг каждые 4–6 ч по потребности	<i>Побочные эффекты:</i> сонливость, сухость во рту, головная боль, диплопия, задержка мочи
Циклопентолат Мидриатик. Cyclogyl, АК-Pentolate. Глазные капли: 0,5, 1, 2%	Применяется для диагностических процедур, которые требуют мидриаза и циклоплегии (блокирует ответную реакцию мышц цилиарного тела и радужки на холинергическую стимуляцию). <i>Младенцы:</i> закапывать по 1 капле 0,5% раствора в каждый глаз за 5–10 мин до исследования. <i>Дети и взрослые:</i> закапывать по 1 капле 0,5 или 1% раствора в каждый глаз за 40–50 мин до процедуры (при необходимости в течение 5 мин можно закапать еще 1 каплю); при сильной пигментации радужки можно использовать 2% раствор	<i>Предостережение:</i> избегать применения при закрытоугольной глаукоме. <i>Побочные эффекты:</i> тахикардия, стимуляция ЦНС, психоз, возбуждение, местное жжение. <i>Контроль:</i> циклоплегия и мидриаз развиваются через 15–60 мин и продолжаются до 24 ч (назначение пилокарпина снижает продолжительность действия до 3–6 ч)
Циклофосфамид Противоопухолевое алкилирующее средство. Cytoxan; Neosar. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; 2,0 г. Таблетки: 25, 50 мг	Различные злокачественные опухоли, включая лимфогранулематоз, лимфому, лейкозы и др., а также нефротический синдром, СКВ, ревматоидный артрит и васкулит (алкилирует ДНК, нарушая ее нормальную функцию). <i>Дети и взрослые без болезней крови:</i> Индукция: в/в 40–50 мг/кг (1,5–1,8 г/м ²) дробно в течение 2–5 дней; внутрь 1–5 мг/кг/сут. Поддерживающая доза: в/в по 10–15 мг/кг (350–550 мг/м ²) каждые 7–10 дней или по 3–5 мг/кг 2 раза в неделю. Внутрь: <i>Дети:</i> по 2–5 мг/кг 2 раза в неделю. <i>Взрослые:</i> 1–5 мг/кг/сут. <i>Дети:</i> СКВ: 500–750 мг/м ² /мес. Ювенильный ревматоидный артрит/васкулит: в/в по 10 мг/кг каждые 2 нед. Подготовка к трансплантации костного мозга: в/в 50 мг/кг/сут в течение 3–4 дней. Нефротический синдром: внутрь 2–3 мг/кг/сут (назначают при неэффективности кортикостероидов, длительность приема — до 12 нед.). Коррекция дозы при угнетении функции почек: при КК 25–50 мл/мин дозу снижают на 50 %, при КК < 25 мл/мин лечение отменяют. При угнетении функции костного мозга: дозу снижают на 33–50 %	<i>Предостережение:</i> употреблять достаточное количество жидкости внутрь для профилактики геморрагического цистита; иногда показано одновременное назначение месны. <i>Побочные эффекты:</i> при высоких дозах — кардиотоксичность, выпот в полость перикарда, сердечная недостаточность, алоpecia, тошнота, рвота, извращение вкуса, стоматит, анорексия, геморрагический цистит, лейкопения (начало — через 7 дней, минимальное количество форменных элементов — 8–15 дней, восстановление — 21 день), тромбоцитопения, гепатотоксичность, желтуха, токсическое поражение печени, вторичные злокачественные новообразования
Циметидин Антагонист H ₂ -рецепторов. Cimetidine. Таблетки: 200, 300, 400, 800 мг. Жидкая форма: 300 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 150 мг/мл	Кратковременное лечение и длительная профилактика рефлюкс-эзофагита, язвенной болезни и гиперхлоргидрии (конкурентное связывание с H ₂ -рецепторами). <i>Новорожденные:</i> внутрь, в/в, в/м 5–10 мг/кг/сут в 2–3 приема. <i>Младенцы:</i> внутрь, в/в, в/м 10–20 мг/кг/сут в 2–4 приема. <i>Дети:</i> внутрь, в/в, в/м 20–40 мг/кг/сут в 4 приема. <i>Взрослые:</i> по 300 мг каждые 6 ч (при снижении КК менее 40 мл/мин интервал между приемами увеличивают)	<i>Предостережение:</i> мощный ингибитор ферментов, который может вызывать токсическое накопление других препаратов (например, антидепрессантов, противосудорожных средств, теофиллина, варфарина, цисаприда). <i>Побочные эффекты:</i> головокружение, сонливость, брадикардия. <i>Контроль:</i> целевой уровень pH в желудке 5 и более
Ципразидон Geodon Капсулы: 20, 40, 60, 80 мг	Атипичный нейролептик. <i>Дети:</i> начинают с 5 мг/сут, дозу повышают каждые 48 ч до достижения эффекта. Назначают 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> начинают с 20 мг 2 раза в день, дозу повышают каждые 48 ч до достижения эффекта (максимально — по 80 мг 2 раза в день)	<i>Предостережение:</i> может увеличивать скорректированный интервал Q-T (Q-Tc) и способствовать развитию аритмий (особенно пируэтной тахикардии); избегать одновременного назначения препаратов, также способных увеличивать интервал Q-Tc.

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
		<p><i>Побочные эффекты:</i> возбуждение, беспокойство, головокружение, сонливость, головная боль, бессонница, тахикардия, запор, сухость во рту, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибиторы СYP3A4 снижают клиренс этого препарата и могут способствовать увеличению потребности в дозе</p>
<p>Ципрогептадина гидрохлорид Антигистаминный препарат. Международное название, Periactin. Сироп: 2 мг/5 мл. Таблетки: 4 мг</p>	<p>Аллергия (антагонист H₁- и серотониновых рецепторов). <i>Дети 2–6 лет:</i> по 2 мг каждые 8–12 ч. <i>>7 лет и взрослые:</i> по 4 мг каждые 8–12 ч</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> сонливость, седативный эффект, повышение вязкости секрета бронхов, бронхоспазм, стимуляция аппетита, фотосенсибилизация</p>
<p>Цисплатин Противоопухолевое алкилирующее средство. Platinol. Водный раствор для инъекций: 1 мг/мл. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 10, 50 мг</p>	<p>Различные опухоли (ингибирует синтез ДНК). <i>Дети и взрослые:</i> 37–75 мг/м² однократно каждые 2–3 нед. или 50–120 мг/м² однократно каждые 21–28 дней (вводят в течение 4–6 ч). При угнетении функции почек дозу пересматривают: при КК 10–50 мл/мин назначают 75 % дозы; при КК < 10 мл/мин — 50 % дозы</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тошнота, рвота (сохраняется в течение 1 нед. после отмены препарата), угнетение кроветворения (начало — через 10 дней, минимальный уровень форменных элементов — 14–28 дней, восстановление — 21–39 дней), острая почечная недостаточность, хроническое поражение почек (потеря натрия, магния и воды, гиперурикемия), периферическая невропатия (необратимая), ототоксичность (утрата слуха на высоких частотах), некроз при подкожном введении препарата, повышение активности печеночных ферментов, алоpecia, неврит зрительного нерва, аритмии</p>
<p>Цистеин Пищевая добавка. Международное название. Раствор для инъекций: 50 мг/мл</p>	<p>Дополнение к аминокислотным растворам для восполнения потребностей в аминокислотах во время парентерального питания (восполнение недостатка, повышение растворимости кальция и фосфата в растворах для полного парентерального питания). <i>Новорожденные и младенцы:</i> добавляют 40 мг цистеина к 1 г аминокислот (обычно назначают в дозе 20–100 мг/кг/сут)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> метаболический ацидоз, азотемия, повышение азота мочевины крови, тошнота</p>
<p>Цитарабина гидрохлорид, Ара-С Противоопухолевое средство, антиметаболит. Cytosar-U (порошок для приготовления инъекционного раствора: 0,1; 0,5; 1,2 г) Tarabine PFS. Раствор для инъекций: 20 мг/мл</p>	<p>Используется в комбинированном лечении лейкозов и лимфом (ингибирует ДНК-полимеразу, тормозя тем самым синтез ДНК, действует в S-фазе клеточного цикла). <i>Дети и взрослые:</i> (дозы зависят от конкретной схемы). <i>Типичные дозировки</i> Индукция: в/в 100–200 мг/м²/сут в течение 5–10 дней или до ремиссии. Поддерживающая терапия: в/в по 70–200 мг/м²/сут в течение 2–5 дней ежемесячно; в/м, п/к: по 1–1,5 мг/кг однократно с интервалом в 1–4 нед. Инtrateкально: по 5–75 мг/м² каждые 2–7 дней до нормализации проявлений со стороны ЦНС (концентрация препарата не должна превышать 100 мг/мл)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> лихорадка, сыпь, язвы полости рта и прямой кишки, тошнота, рвота, диарея, поражение слизистых оболочек, гепатотоксическое действие, кровотечения, угнетение кроветворения (начало — через 4–7 дней, минимальное количество форменных элементов — 14–18 дней, восстановление — 21–28 дней), алоpecia, конъюнктивит (необходимо круглосуточное применение глазных капель с кортикостероидами до, во время и после лечения цитарабином), головокружение, головная боль, неврит (для профилактики токсического действия на ЦНС вводят пиридоксин в день назначения высокой дозы цитарабина)</p>
<p>Эдрофония хлорид Reversol, Tensilon, Enlon. Раствор для инъекций: 10 мг/мл</p>	<p>Диагностика миастении, дифференциальная диагностика холнергического и миастенического криза, антагонист недеполяризующих миорелаксантов, лечение пароксизмальной предсердной тахикардии (ингибирует разрушение ацетилхолина под действием ацетилхолинэстеразы). <i>Новорожденные:</i> в/м 0,5–1 мг; в/в 0,1 мг, а затем 0,4 мг (при отсутствии ответа). <i>Дети:</i> диагностика (сначала) В/м: < 34 кг — 1 мг; >34 кг — 5 мг. В/в: 0,04 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,16 мг/кг в течение 45 с (при отсутствии ответа); максимальная общая доза: — 10 мг. Подбор дозы ингибитора холинэстеразы для приема внутрь: через 1 ч после приема внутрь лекарственного препарата (ингибитора холинэстеразы) в/в вводят 0,04 мг эдрофония; если мышечная сила у пациента повышается, дозу неостигмина или пириостигмина увеличивают.</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> аритмии, гипотензия, тошнота, рвота, диарея, схваткообразная боль в животе, повышенная потливость, учащение мочеиспускания, слезотечение, диплопия, миоз, ларингоспазм, бронхоспазм, паралич дыхания</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
	<p><i>Взрослые:</i> (диагностика) В/м: сначала 10 мг, при развитии холинергического синдрома через 30 мин вводят 2 мг препарата для исключения ложноотрицательной реакции. В/в: 2 мг вводят в течение 15 с, при отсутствии ответа — 8 мг через 45 с. Подбор дозы ингибитора холинэстеразы для приема внутрь: через 1 ч после приема внутрь лекарственного препарата (ингибитора холинэстеразы) в/в вводят 1–2 мг эрофония; если мышечная сила у пациента повышается, дозу неостигмина или пиридостигмина увеличивают</p>	
<p>ЭДТА динатриевая соль Chealamide, Disotate, международное название. Раствор для инъекций: 150 мг/мл</p>	<p>Неотложное лечение гиперкальциемии и желудочковых аритмий, вызванных приемом сердечных гликозидов. <i>Дети:</i> 40–70 мг/кг/сут в виде медленной инфузии в течение 3–4 ч; вводят 5 дней, затем 5 дней перерыв. <i>Взрослые:</i> 50 мг/кг в течение 5 дней, затем 2 дня перерыв, далее цикл возобновляют; всего 15 доз. <i>Аритмии при интоксикации сердечными гликозидами (дети и взрослые):</i> 15 мг/кг/ч в виде непрерывной инфузии (максимально — 60 мг/кг/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> противопоказана при тяжелой почечной недостаточности и туберкулезе. <i>Побочные эффекты:</i> аритмии, гипотензия, судороги, головная боль, озноб, гипокальциемия, гипомagnesемия, гиперурикемия, рвота, диарея, схваткообразная боль в животе, болезненное мочеиспускание, боль в спине, нефротоксичность</p>
<p>ЭДТА, кальций-динатриевая соль Calcium Disodium Versenate. Раствор для инъекций: 200 мг/мл</p>	<p>Антидот для лечения острого и хронического отравления свинцом (комплексон). <i>Дети и взрослые:</i> 500 мг/м² 1 раз в день</p>	<p><i>Предостережение:</i> противопоказана при тяжелой почечной недостаточности, пациентам с активным туберкулезом или кальцифицированными туберкулезными очагами. <i>Побочные эффекты:</i> аритмии, гипотензия, судороги, головная боль, озноб, кожная сыпь, гипомagnesемия, гипокальциемия, гиперурикемия, рвота, диарея, схваткообразная боль в животе, боль в спине, мышечные спазмы, парестезия, тетания, нефротоксичность, угнетение дыхания. <i>Контроль:</i> после введения первой дозы препарата — суточный сбор мочи для оценки соотношения экскреции свинца/1 мг ЭДТА (положительный результат, когда данное соотношение > 0,5–0,6); уровень свинца в крови</p>
<p>Эналаприл/эналаприлат Vasotec. Для приема внутрь (эналаприл): 2,5; 5; 10; 20 мг. Раствор для инъекций (эналаприлат): 1,25 мг/мл. Существуют лекарственные формы для приготовления <i>ex tempore</i></p>	<p>Гипертензия и сердечная недостаточность (ингибирование АПФ) <i>Новорожденные:</i> Внутрь: 0,1 мг/кг/сут в 1–2 приема (дозу можно повысить до 0,4 мг/кг/сут при развитии сердечной недостаточности или усилении гипертензии). В/в: по 5–10 мкг/кг каждые 8–24 ч. <i>Новорожденные и дети:</i> Внутрь: 0,1–0,5 мг/кг/сут в 1–2 приема. В/в: по 5–10 мкг/кг каждые 8–24 ч. <i>Подростки и взрослые:</i> Внутрь: 2,5–5 мг/сут, при необходимости дозу повышают до максимальной — 40 мг/сут в 2 приема. В/в: по 0,625–1,25 мг каждые 6 ч (максимально — 20 мг/сут). <i>Предостережение:</i> пациентам с угнетением функции почек дозу препарата снижают, либо отменяют его вовсе (при КК 10–50 мл/мин назначают 75 % дозы; при КК <10 мл/мин — 50 % дозы)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, обморок, утомляемость, головокружение, головная боль, кашель, гиперкальциемия, гипогликемия. <i>Комментарий:</i> необходимо снизить дозу при одновременном назначении диуретиков или при угнетении функции почек. Одновременное назначение индометацина может привести к замедлению терапевтического эффекта</p>
<p>Эноксапарин натрия Lovenox. Раствор для инъекций: 30 мг/0,3 мл</p>	<p>Профилактика и лечение тромбоземболии (низкомолекулярный гепарин, обладающий активностью против факторов Ха и IIa). <i>Новорожденные и дети:</i> п/к по 1 мг/кг каждые 8–12 ч. <i>Взрослые:</i> п/к по 30 мг 2 раза в день или по 1 мг/кг 2 раза в день (в зависимости от показаний)</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> тромбоцитопения и кровоточивость (менее часто, чем при использовании нефракционированного гепарина). <i>Контроль:</i> соотношение дозы и уровня гепарина в плазме (анти-Ха-активность); средний интервал — 0,5–1,0 ЕД/мл, минимальный — 0,3–0,7 ЕД/мл</p>

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показанная (механизм действия) и дозы	Комментарии (предостережения, побочные эффекты, контроль)
Эпоэтин-α, эритропоэтин, EPO Erogen, Procrit. Раствор для инъекций во флаконах: без консервантов — 2000, 3000, 4000, 10 000 ЕД/мл, с консервантами — 10 000 ЕД/мл	Анемия у недоношенных, при терминальной стадии почечной недостаточности, у ВИЧ-инфицированных, которые получают зидовудин, а также у пациентов с раком, получающих химиотерапию (стимуляция эритропоэза). Вводят в/в, п/к. <i>Новорожденные:</i> по 100–500 ЕД/кг каждые 1–2 дня в течение 10–21 дня. <i>Дети и взрослые:</i> Пациенты с онкологическим заболеванием: по 150 ЕД/кг 3 раза в неделю (можно повышать до 300 ЕД/кг). Пациенты, находящиеся на гемодиализе: по 50–100 ЕД 3 раза в неделю. Пациенты, получающие лечение зидовудином: по 100 ЕД/кг 3 раза в неделю	<i>Предостережение:</i> возможно развитие неконтролируемой гипертензии, нейтропении у новорожденных; может потребоваться назначение препаратов железа (внутри или в/в). <i>Побочные эффекты:</i> гипертензия, периферические отеки, головная боль, лихорадка, сыпь, артралгия, аллергическая реакция. <i>Контроль:</i> содержание железа в сыворотке крови, уровень ретикулоцитов, гематокрит (повышение гематокрита более 40 служит показанием к повышению дозы или отмене препарата), АД
Эргокальциферол Calciferol, Drisdol, международное название. Таблетки, капсулы: 50 000 ЕД. Жидкая форма: 8000 ЕД/мл. Раствор для инъекций: 500 000 ЕД/мл (1 мкг = 40 ЕД)	Витамин D-резистентный рахит, гипофосфатемия, гипопаратиреоз (аналог витамина D стимулирует всасывание кальция и фосфатов). <i>Недоношенные новорожденные:</i> 10–20 мкг/сут. Почечная недостаточность <i>Дети:</i> 100–1000 мкг/сут. <i>Взрослые:</i> 500 мкг/сут. Гипопаратиреоз <i>Дети:</i> 1,25–5 мкг/сут. <i>Взрослые:</i> 0,625–5 мкг/сут. Рахит <i>Дети:</i> 15–125 мкг/сут. <i>Взрослые:</i> 0,25–1,5 мкг/сут	<i>Побочные эффекты:</i> гиперкальциемия, мышечная слабость, сонливость, гипертензия, аритмии, легкий ацидоз, гиперхолестеринемия, тошнота, рвота, запор, нефрокальциноз, светобоязнь. <i>Контроль:</i> сывороточный уровень кальция и фосфора, щелочной фосфатазы; рентгенография костей скелета
Эрготамин Cafatine, Cafergot Таблетки: 1 мг/2 мг. Аэрозоль: 9 мг/мл. Свечи: 2 мг	Профилактика или купирование приступов мигрени или хортоновской головной боли (алкалоид спорыньи блокирует α-адренорецепторы) <i>Дети старшего возраста и подростки:</i> 1 мг под язык или внутрь с началом приступа и каждые 30 мин до облегчения боли (максимально — 3 мг на один приступ). <i>Взрослые:</i> 1–2 мг под язык или внутрь, можно повторять каждые 30 мин до максимальной дозы 6 мг (максимальная недельная доза — 10 мг)	<i>Предостережение:</i> снизить дозу на 50 %, если пациент постоянно получает метилсергид. <i>Побочные эффекты:</i> тахипноз, вазоспазм, тошнота, рвота, диарея, мышечные спазмы в ногах, слабость мышц, парестезии
Эсмолол Brevibloc. Раствор для инъекций: 10 мг/мл	Антиаритмическое, гипотензивное средство (блокатор β-адренорецепторов, антиаритмический препарат II класса). <i>Дети:</i> 100–500 мкг/кг в течение 1 мин, затем в виде непрерывной инфузии 200–1000 мкг/кг/мин. <i>Взрослые:</i> 500 мкг/кг в течение 1 мин, затем 50–200 мкг/кг/мин	<i>Предостережение:</i> противопоказан при синусовой брадикардии, АВ-блокаде, декомпенсированной сердечной недостаточности. <i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, брадикардия, синдром Рейно, головокружение, угнетение сознания, сонливость, бронхоспазм
Этакриновая кислота Edecrin. Таблетки: 25, 50 мг. Раствор для инъекций	Диуретик (воздействует на восходящую часть петли Генле). <i>Дети:</i> внутрь 1–3 мг/кг/сут; в/в по 0,5–1 мг/кг каждые 8–24 ч. <i>Взрослые:</i> внутрь 25–400 мг/сут; в/в по 0,5–1 мг/кг каждые 8–24 ч	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, гиповолемия, электролитные нарушения, гиперурикемия, ототоксичность, шум в ушах
Этопозид, VP-16 VePesid. Капсулы: 50 мг. Раствор для инъекций: 20 мг/мл	Противоопухолевый препарат для лечения различных типов опухолей (ингибирует митотическую активность). <i>Дети:</i> в/в 150 мг/м ² /сут в течение 3 дней; 2–3 цикла для достижения ремиссии при остром миелолейкозе или опухолях мозга; для подготовки к трансплантации костного мозга — 160 мг/м ² /сут в течение 4 дней. <i>Взрослые:</i> в/в 50–100 мг/м ² /сут (курс лечения — 3–5 дней). Доза для приема внутрь равна дозе для в/в введения, умноженной на 2 и округленной до 50 мг	<i>Побочные эффекты:</i> гипотензия, тахикардия, лихорадка, головная боль, озноб, апатия, сыпь, крапивница, тошнота, рвота, диарея, поражение слизистых оболочек, угнетение кроветворения, анемия (минимальный уровень эритроцитов — на 7–14-й день), тромбоцитопения (минимальный уровень — на 9–16-й день), периферическая невропатия, бронхоспазм
Этосуксимид Zaronin. Капсулы: 250 мг. Сироп: 250 мг/5 мл	Противосудорожное средство для лечения абсансов, миоклонических и акинетических приступов (повышает порог судорожной готовности). <i>Дети младше 6 лет:</i> начинают в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема; затем увеличивают дозу каждые 4–7 дней до терапевтического значения — обычно 15–40 мг/кг/сут в 2 приема. Максимальная доза — 1,5 г/сут. <i>Дети старше 6 лет и взрослые:</i> начинают по 250 мг 2 раза в день; повышают на 250 мг/сут каждые 4–7 дней до терапевтического значения или 1,5 г/сут	<i>Побочные эффекты:</i> седативный эффект, сонливость, тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия. <i>Контроль:</i> концентрация этосуксимида: терапевтическая — 40–100 мкг/мл, токсическая — 150 мкг/мл

Антибактериальные препараты (антибиотики)

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Азитромицин Zithroshax. Таблетки: 250 мг. Суспензия: 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл	Антибиотик из группы макролидов, обладающий активностью в отношении <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> . <i>Дети</i> : 10 мг/кг внутрь в 1-й день лечения (максимально — 500 мг), затем 5 мг/кг внутрь ежедневно в течение 4 дней. Фарингит, вызванный стрептококком группы А: 12 мг/кг/сут внутрь (максимально — 500 мг) в течение 5 дней. <i>Взрослые</i> : 500 мг внутрь в 1-й день лечения, затем 250 мг/сут в течение 4 дней. Неосложненная инфекция, вызванная <i>C. trachomatis</i> : однократно внутрь 1 г	<i>Обратите внимание</i> : очень продолжительный период полувыведения позволяет принимать препарат 1 раз в день. Лекарственное взаимодействие, связанное с метаболизмом препаратов, не отмечено (в отличие от эритромицина и кларитромицина); ограниченное влияние на ЖКТ. В настоящее время исследуется возможность применения коротких курсов препарата (длительностью 1–3 дня). Сейчас все чаще применяется 3-дневная (10 мг/кг/сут в течение 3 дней) и 1-дневная (30 мг/кг/сут в течение 1 дня) схемы (за исключением случаев стрептококкового фарингита)
Азтреонам Azactam. Раствор для инъекций	β-лактамный антибиотик (из группы монобактамов), активен против грамотрицательной аэробной флоры, <i>Enterobacteriaceae spp.</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Новорожденные</i> : < 7 дней, масса тела < 2000 г — 60 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 90 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 60 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела 1200–2000 г — 90 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 120 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. <i>Дети</i> : 90–120 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. При муковисцидозе дозу повышают до 200 мг/кг/сут в/в. <i>Взрослые</i> : по 1–2 г в/в или в/м каждые 8–12 ч (максимальная доза — 8 г/сут)	<i>Предостережение</i> : сыпь, тромбоз, флебит, эозинофилия. Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Амикацина сульфат Amikin. Раствор для инъекций: 50, 250 мг/мл	Антибиотик из группы аминогликозидов, активен против грамотрицательных бактерий, особенно <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> и <i>Pseudomonas spp.</i> . <i>Новорожденные</i> : < 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 7,5 мг/кг каждые 12–18 ч в/в или в/м; масса тела > 2000 г — по 10 мг/кг 2 раза в день в/в или в/м; > 7 дней, масса тела 1200–2000 г — в/в или в/м по 7,5 мг/кг каждые 8–12 ч; масса тела > 2000 г — по 10 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м. <i>Дети</i> : 15–25 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м. <i>Взрослые</i> : 15 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м	<i>Предостережение</i> : устойчивые анаэробы, стрептококки (включая <i>S. pneumoniae</i>). Может вызывать ото- и нефротоксичность. Необходимо контролировать функцию почек. Препарат выводится почками. Вводят в/в в течение 30–60 мин. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : может усиливать ото- и нефротоксичность других препаратов. <i>Целевые сывороточные концентрации</i> : пиковая концентрация — 25–40 мг/л, минимальная — < 10 мг/л
Амоксициллин Amoxil, Polymox. Капсулы: 250, 500 мг. Жевательные таблетки: 125, 250 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл. Капли: 50 мг/мл	β-лактамный антибиотик, чувствительный к пенициллиназе: активен в отношении грамотрицательных возбудителей, за исключением <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>E. coli</i> и <i>Proteus mirabilis</i> . <i>Дети</i> : 20–50 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь. При среднем отите назначают более высокие дозы — 80–90 мг/кг/сут. <i>Взрослые</i> : по 250–500 мг каждые 8–12 ч внутрь. Неосложненная гонорея: 3 г амоксициллина и 1 г пробенецида внутрь	<i>Предостережение</i> : сыпь, диарея, схваткообразная боль в животе. Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Амоксициллин/клавуланат Augmentin. Таблетки: 250, 500, 875 мг. Жевательные таблетки: 125, 200, 250, 400 мг. Суспензия: 125, 200, 250, 400 мг/5 мл	Сочетание β-лактамного антибиотика (амоксициллин) и ингибитора β-лактамазы (клавуланат), повышает активность амоксициллина против бактерий, продуцирующих пенициллиназу: <i>S. aureus</i> (не метициллинустойчивые штаммы), <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> . <i>Новорожденные</i> : 30 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. <i>Дети</i> : 20–45 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь. При среднем отите назначают более высокие дозы — 80–90 мг/кг/сут внутрь	<i>Предостережение</i> : дозу препарата определяют на основании амоксициллина. Может вызывать диарею, сыпь. Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид. <i>Комментарий</i> : высокие дозы могут быть активны против штаммов <i>S. pneumoniae</i> , устойчивых к пенициллину
Ампициллин Polycillin, Omnipen. Капсулы: 250, 500 мг. Суспензия: 125, 250, 500 мг/5 мл. Раствор для инъекций	β-лактамный антибиотик с тем же спектром антибактериальной активности, что и амоксициллин. <i>Новорожденные</i> : < 7 дней, масса тела < 2000 г — по 50 мг/кг/сут в/в или в/м 2 раза в день (менингит — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м); масса тела > 2000 г — 75 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м (менингит — 150 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м);	<i>Предостережение</i> : меньшая биодоступность по сравнению с амоксициллином способствует развитию диареи. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
	<p>> 7 дней, масса тела < 1200 г — 50 мг/кг/сут в/в или в/м в 2 приема (менингит — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м); масса тела 1200–2000 г — 75 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м (менингит — 150 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м); масса тела > 2000 г — 100 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м (менингит — 200 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м).</p> <p><i>Дети:</i> 100–200 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м (менингит — 200–400 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в или в/м).</p> <p><i>Взрослые:</i> по 250–500 мг каждые 4–8 ч в/в или в/м</p>	
<p>Ампициллин/сульбактам Unasyn. Раствор для инъекций</p>	<p>Сочетание β-лактаминового антибиотика (ампициллин) и ингибитора β-лактамазы (сульбактам) повышает активность ампициллина против бактерий, продуцирующих пенициллиназу: <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>B. fragilis</i>.</p> <p><i>Дети:</i> 100–200 мг/кг/сут в 3–6 приемов в/в или в/м.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 1–2 г каждые 6–8 ч в/в или в/м (максимальная суточная доза — 8 г)</p>	<p><i>Предостережение:</i> дозу препарата определяют на основании ампициллина. Может вызывать диарею, сыпь. Препарат выводится почками.</p> <p>Обратите внимание: высокие дозы могут быть активны против штаммов <i>S. pneumoniae</i>, устойчивых к пенициллину.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>
<p>Ванкомицин Vancocin, Lufhocin. Раствор для инъекций. Капсулы: 125, 250 мг. Суспензия</p>	<p>Гликопептидный антибиотик, активный против большинства грамположительных возбудителей, включая стафилококк (в том числе метициллинустойчивые штаммы <i>S. aureus</i> и коагулазаотрицательные стафилококки), <i>S. pneumoniae</i> (в том числе устойчивые к пенициллину штаммы) <i>Enterococcus spp.</i> (устойчивость растет); препарат применяют для лечения псевдомембранозного колита, вызванного <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p><i>Новорожденные:</i> < 7 дней, масса тела < 1200 г — 15 мг/кг/сут 1 раз в день в/в; масса тела 1200–2000 г — 15 мг/кг/сут, вводят каждые 12–18 ч в/в; масса тела > 2000 г — 30 мг/кг/сут в 2 приема в/в; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 15 мг/кг/сут 1 раз в день в/в; масса тела 1200–2000 г — 15 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в; масса тела > 2000 г — 45 мг/кг/сут в 3 приема в/в.</p> <p><i>Дети:</i> 45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в.</p> <p>Псевдомембранозный колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i>: 40–50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 0,5–1 г 2 раза в день в/в</p>	<p><i>Предостережение:</i> выраженная ото- и нефротоксичность, особенно при одновременном назначении с другими препаратами, обладающими такими свойствами. В/в вводят в течение 45–60 мин. При быстром в/в введении возможны приливы; к другим побочным эффектам относят лихорадку, озноб, флебит (предпочтительно вводить в центральные вены). Препарат выводится почками.</p> <p><i>Целевые сывороточные концентрации:</i> пиковая (через 1 ч после инфузии) — 30–40 мг/л, минимальная — 5–10 мг/л</p>
<p>Гентамицин Garamycin. Раствор для инъекций. Глазные капли, мазь, крем для местного применения</p>	<p>Антибиотик из группы аминогликозидов, активен против грамотрицательных палочек, особенно <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Serratia spp.</i> и <i>Pseudomonas spp.</i></p> <p><i>Новорожденные:</i> возраст < 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 2,5 мг/кг каждые 12–18 ч в/в или в/м; > 2000 г — по 2,5 мг/кг 2 раза в день в/в или в/м; > 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 2,5 мг/кг каждые 8–12 ч в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 2,5 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м.</p> <p><i>Дети:</i> 2,5 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м.</p> <p>Альтернативная схема: можно вводить по 5–7,5 мг/кг/сут в/в 1 раз в день</p> <p>Интраокулярное введение (лекарственная форма без консервантов для интравентрикулярного или интратекального введения): новорожденные — 1 мг/сут; дети — 1–2 мг/сут интратекально; взрослые — 4–8 мг/сут.</p> <p><i>Взрослые:</i> 3–6 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м</p>	<p><i>Предостережение:</i> к гентамицину устойчивы анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>, другие стрептококки. Может вызывать ото- и нефротоксичность. Необходимо контролировать функцию почек. Препарат выводится почками. Вводят в/в в течение 30–60 мин.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> может усугублять ото- и нефротоксичность других препаратов.</p> <p><i>Целевые сывороточные концентрации:</i> пиковая — 6–12 мг/л, минимальная < 2 мг/л (только при средней суточной дозе)</p>
<p>Демеклоциклин Declomycin. Таблетки: 150, 300 мг. Капсулы: 150 мг</p>	<p>Антибиотик из группы тетрациклинов, активен против большинства грамположительных кокков, за исключением энтерококков, многих грамотрицательных возбудителей, анаэробов, <i>Borrelia burgdorferi</i> (возбудитель болезни Лайма), <i>Mycoplasma spp.</i> и <i>Chlamydia spp.</i></p> <p><i>Дети:</i> 8–12 мг/кг/сут в 2–4 приема внутрь.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 150 мг каждые 6–8 ч внутрь.</p> <p>Синдром гиперсекреции АДГ: 900–1200 мг/сут или 13–15 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь; по мере достижения эффекта дозу снижают до 600–900 мг/сут</p>	<p><i>Предостережение:</i> вызывает окрашивание зубов, возможно — необратимое (при длительном назначении в возрасте до 8 лет); развивается фотосенсибилизация, несхарный диабет, тошнота, рвота, диарея, суперинфекция.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> пищевые продукты, содержащие алюминий, кальций, магний, цинк и железо, а также молоко могут снизить всасывание препарата</p>
<p>Диклоксациллин Dуларен, Pathocil. Капсулы: 125, 250, 500 мг. Суспензия: 62,5 мг/5 мл</p>	<p>Антибиотик из группы пенициллинов с устойчивостью к пенициллиназе, активен против <i>S. aureus</i> и других грамположительных кокков, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> и коагулазаотрицательных стафилококков.</p> <p><i>Дети:</i> 12,5–100 мг/кг/сут в 4 приема внутрь.</p> <p><i>Взрослые:</i> по 125–500 мг каждые 6 ч внутрь</p>	<p><i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Преимущественно выводится почками (65 %) и печенью через желчь (30 %). Прием пищи может снизить биодоступность.</p> <p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Доксициклин Vibramycin, Doxy. Раствор для инъекций. Капсулы: 50, 100 мг. Таблетки: 50, 100 мг. Суспензия: 25 мг/5 мл. Сироп: 50 мг/5 мл	Антибиотик из группы тетрациклинов, активен против большинства грамположительных кокков, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> , а также против многих грамотрицательных палочек, анаэробов, <i>Borrelia burgdorferi</i> (возбудитель болезни Лайма), <i>Mycoplasma spp.</i> и <i>Chlamydia spp.</i> Дети: 2–5 мг/кг/сут в 1–2 приема внутрь или в/в (максимальная доза — 200 мг/сут). Взрослые: 100–200 мг/сут в 1–2 приема внутрь или в/в	Предостережение: окрашивание зубов, в том числе и постоянных, при длительном приеме в возрасте до 8 лет; фотосенсибилизация, тошнота, рвота, диарея, суперинфекции. Лекарственное взаимодействие: пищевые продукты, содержащие алюминий, кальций, магний, цинк, железо, каолин и пектин, а также молоко могут снизить всасывание препарата. Одновременный прием карбамазепина, рифампина и барбитуратов может снизить период полувыведения препарата
Имипенем/циластатин Primaxin. Раствор для инъекций	Антибиотик из группы карбапенемов. Активен против широкого спектра грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, включая <i>P. aeruginosa</i> и анаэробов. Неактивен против <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . Новорожденные: < 7 дней, масса тела < 1200 г — по 20 мг/кг каждые 18–24 ч в/в или в/м; масса тела > 1200 г — 40 мг/кг в 2 приема в/в или в/м; > 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 40 мг/кг 2 раза в день в/в или в/м; масса тела > 2000 г — по 60 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м. Дети: 60–100 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. Взрослые: 2–4 г/сут в 3–4 приема в/в или в/м (максимальная доза — 4 г/сут)	Предостережение: побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия), тошнота, судороги. Циластатин не обладает антибактериальной активностью. Но снижает метаболизм имипенема почками. Выводится преимущественно почками. Лекарственное взаимодействие: возможно, ганцикловир
Карбенициллин Геореп, раствор для инъекций. Geocillin, таблетки для приема внутрь	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия (разрушается под действием пенициллиназы), активен против <i>Enterobacter spp.</i> , индолположительных штаммов <i>Proteus spp.</i> и <i>Pseudomonas spp.</i> Новорожденные: ≤ 7 дней, масса тела ≤ 2000 г — 225 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; масса тела 2000 г — 300 мг/кг/сут в 4 приема в/в или в/м; > 7 дней — 300–400 мг/кг/сут в 4 приема в/в или в/м. Дети: 400–600 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в или в/м	Предостережение: в/м инъекции болезненны; сыпь, 1 г препарата содержит 5,3 экв натрия. В высоких дозах влияет на агрегацию тромбоцитов, повышает активность печеночных трансаминаз. Препарат выводится почками. Для инфекции мочевых путей достаточно приема 1 таблетки. Лекарственное взаимодействие: пробенецид
Кларитромицин Viaxin. Таблетки: 250, 500 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл	Антибиотик из группы макролидов, обладающий активностью против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> и <i>C. trachomatis</i> . Дети: 15 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. Взрослые: по 250–500 мг 2 раза в день внутрь (максимальная доза — 1 г/сут)	Предостережение: побочные эффекты выражены менее значительно, чем у эритромицина. К ним относятся желудочно-кишечное расстройство, диспепсия, тошнота, схваткообразная боль в животе. Лекарственное взаимодействие: (по аналогии с эритромицином) астемизол, карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, теofilлин, дигоксин, такролимус
Клиндамицин Cleocin. Капсулы: 75, 150, 300 мг. Суспензия: 75 мг/5 мл. Раствор для инъекций. Раствор для местного применения, лосьон и гель. Влагалищный крем	Антибиотик, механизм действия которого связан с ингибированием синтеза белка; активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных возбудителей, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> Новорожденные: < 7 дней, масса тела < 2000 г — 10 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 15 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 10 мг/кг/сут в/в или в/м в 2 приема; масса тела 1200–2000 г — 15 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 20 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м. Дети: 10–40 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в, в/м или внутрь. Взрослые: по 150–600 мг каждые 6–8 ч в/в, в/м или внутрь (максимальная доза — 5 г/сут в/в или в/м либо 2 г/сут внутрь)	Предостережение: диарея, тошнота, связанный с <i>C. difficile</i> колит, сыпь. Вводят в/в медленно в течение 30–60 мин. Применяется местно для лечения акне
Клоксациллин, натриевая соль Тегореп. Капсулы: 250, 500 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл	Пенициллиновый антибиотик с устойчивостью к пенициллиназе, активный против <i>S. aureus</i> и других грамположительных кокков, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> и коагулаза-отрицательных стафилококков. Дети: 50–100 мг/кг/сут в 4 приема внутрь. Взрослые: по 250–500 мг каждые 6 ч внутрь (максимальная доза — 4 г/сут)	Предостережение: побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Преимущественно выводится печенью; при заболевании почек требуется снижение дозировки. Прием пищи снижает биодоступность. Лекарственное взаимодействие: пробенецид

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, TMP/SMZ) Bactrim, Cotrim, Septra, Sulfatrim. Таблетки: SMZ 400 мг и TMP 80 мг. Таблетки: SMZ 800 мг и TMP 160 мг. Суспензия: SMZ 200 мг и TMP 40 мг/5 мл. Раствор для инъекций	Комбинация веществ с последовательным антагонизмом в отношении процесса синтеза фолиевой кислоты; обладает широким спектром действия: активна против <i>Shigella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Nocardia spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> . Дозу рассчитывают на основании триметоприма. <i>Дети:</i> 6–20 мг TMP/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в. Пневмония, вызванная <i>P. carinii</i> : 15–20 мг TMP/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в. Профилактика инфекции, вызванной <i>P. carinii</i> : 5 мг TMP/кг/сут ежедневно или 3 раза в неделю внутрь. <i>Взрослые:</i> по 160 мг TMP 2 раза в день внутрь	<i>Предостережение:</i> возможны кожные реакции, характерные для сульфаниламидных препаратов: сыпь, полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, тошнота лейкопения. Препарат выводится печенью и почками, при почечной недостаточности дозу препарата снижают. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> вытесняет из связи с белками варфарин, а возможно, фенитоин и циклоспорин
Линезолид Zyvox. Таблетки: 400, 600 мг. Суспензия для приема внутрь: 100 мг/5 мл. Раствор для инъекций: 100 мг/5 мл	Препарат из группы оксазолидинонов, активен против грамположительных кокков (особенно при наличии устойчивости к иным препаратам), включая <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus faecium</i> и <i>E. faecalis</i> . Нарушает синтез белка, связываясь с 50S-субъединицей рибосом. <i>Дети:</i> по 10 мг/кг 2 раза в день в/в или внутрь. <i>Взрослые:</i> лечение пневмонии — по 600 мг 2 раза в день в/в или внутрь; инфекции кожи — по 400 мг 2 раза в день в/в или внутрь	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение кроветворения, псевдомембранозный колит, тошнота, диарея, головная боль. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Лоракарбеф Lorabid. Капсулы: 200 мг. Суспензия: 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл	Карбацефем, очень близок по структуре к цефаклору (цефалоспорины II поколения); активен против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> . <i>Дети:</i> 30 мг/кг/сут в 2 приема внутрь (максимальная доза — 2 г). <i>Взрослые:</i> по 200–400 мг 2 раза в день внутрь (максимальная доза — 800 мг/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Мезлоциллин, натриевая соль Mezlin. Раствор для инъекций	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, активен против <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> и <i>Bacteroides spp.</i> ; обладает ограниченной активностью против псевдомонад. <i>Новорожденные:</i> <7 дней — 150 мг/кг/сут в 2 приема в/в; >7 дней — 225 мг/кг/сут в 3 приема в/в. <i>Дети:</i> 200–300 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в; муковисцидоз — 300–450 мг/кг/сут в/в. <i>Взрослые:</i> по 2–4 г каждые 4–6 ч в/в (максимальная доза — 12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции, 1 г содержит 1,8 эквв натрия. В высоких дозах нарушает агрегацию тромбоцитов, повышает активность печеночных ферментов. Выводится почками. Инактивируется β-лактамазой. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Меропенем Merrem. Раствор для инъекций	Антибиотик из группы карбапенемов. Активен против широкого спектра грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, включая <i>P. aeruginosa</i> и анаэробов. Не действует на <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . <i>Дети:</i> 60 мг/кг/сут в 3 приема в/в; менингит — по 120 мг/кг/сут (максимально — 6 г/сут) каждые 8 ч в/в. <i>Взрослые:</i> по 1,5–3 г каждые 8 ч в/в	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков; оказывает меньшее возбуждающее действие на ЦНС, чем имипенем. 80 % выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Метронидазол Flagyl, Метро-В/В, международное название. Гель для местного применения, вагинальный гель. Раствор для инъекций. Таблетки: 250, 500 мг	Высокоэффективный препарат для лечения анаэробной инфекции. <i>Новорожденные:</i> масса тела < 1200 г — по 7,5 мг/кг каждые 48 ч внутрь или в/в; <7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 7,5 мг/кг/сут каждые 24 ч внутрь или в/в; 2000 г — 15 мг/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в; > 7 дней, масса тела 1200–2000 г — 15 мг/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в; масса тела > 2000 г — 30 мг/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в. <i>Дети:</i> 30 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь или в/в. <i>Взрослые:</i> 3 мг/кг/сут в 4 приема внутрь или в/в (максимальная доза — 4 г/сут)	<i>Предостережение:</i> головокружение, судороги, металлический привкус во рту, тошнота, антабусная реакция с алкоголем. В/в вводят медленно, в течение 30–60 мин. При поражении печени дозу снижают. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> карбамазепин, рифампин, фенobarбитал могут усиливать метаболизм метронидазола. Может повышать уровень варфарина, фенитоина, препаратов лития
Мупируцин Vastogoban. Мазь	Антибиотик для местного применения, активен против стафилококков и стрептококков. Местное применение: наносят на слизистую оболочку носа (для устранения носительства) и на кожу 2–4 раза в день	<i>Предостережение:</i> минимальное системное действие, так как препарат метаболизируется в коже
Налидиксовая кислота NegGram. Таблетки: 250, 500, 1000 мг. Суспензия: 250 мг/5 мл	Препарат из группы фторхинолонов I поколения, эффективен для кратковременного лечения инфекции нижних отделов мочевых путей, вызванной <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> . <i>Дети:</i> 50–55 мг/кг/сут в 4 приема внутрь; супрессивная терапия — 25–33 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> по 1 г каждые 6 ч внутрь; супрессивная терапия — 500 мг каждые 6 ч внутрь	<i>Предостережение:</i> тошнота, головокружение, сыпь. При системных инфекциях препарат не используют. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> жидкие формы антицидов

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
<p>Нафциллин, натриевая соль Nafcil, Unipen. Раствор для инъекций. Капсулы: 250 мг. Таблетки: 500 мг</p>	<p>Пенициллиновый антибиотик, устойчивый к пенициллиназе. Активен против <i>S. aureus</i> и других грамположительных кокков, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> и коагулазаотрицательных стафилококков. Новорожденные: <7 дней, масса тела 1200–2000 г — 50 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 75 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; >7 дней, масса тела 1200–2000 г — 75 мг/кг/сут в 3 приема; масса тела > 2000 г — 100 мг/кг в 3–4 приема в/в (менингит — 200 мг/кг/сут в 4 приема в/в). Дети: 100–200 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в. Взрослые: 4–12 г/сут в 4–6 приемов в/в (максимальная доза — 12 г/сут)</p>	<p>Предостережение: побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции. Всасывание препарата при приеме внутрь варьирует в широких пределах, поэтому назначать этот препарат внутрь не рекомендуется. Побочные эффекты: нейтропения</p>
<p>Неомицина сульфат Mycifradin, международное название. Таблетки: 500 мг. Крем для местного применения, мазь. Раствор: 125 мг/5 мл</p>	<p>Антибиотик из группы аминогликозидов, применяется местно или внутрь перед оперативным вмешательством для стерилизации кишечника (не всасывается) и лечения гипераммониемии. Младенцы: 50 мг/кг/сут в 4 приема внутрь. Дети: 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Взрослые: по 500–2000 мг каждые 6–8 ч внутрь</p>	<p>Предостережение: у пациентов с поражением почек возможно накопление препарата в организме. Побочные эффекты: преимущественно связаны с местным применением; включают схваткообразную боль в животе, диарею, сыпь. При всасывании препарата — ото- и нефротоксичность</p>
<p>Нитрофурантоин Furadantin, Furan, Macrofantin. Капсулы: 50, 100 мг. Капсулы длительного действия: 100 мг. Макрокристаллические капсулы: 50, 100 мг. Суспензия: 25 мг/5 мл</p>	<p>Эффективный антибактериальный препарат для лечения инфекций нижних мочевых путей, вызванных грамположительными и грамотрицательными возбудителями. Дети: 5–7 мг/кг/сут в 4 приема внутрь (максимальная доза — 400 мг/сут); супрессивная терапия — 1–2,5 мг/кг/сут в 1–2 приема внутрь (максимальная доза — 100 мг/сут). Взрослые: 50–100 мг/сут в 4 приема внутрь</p>	<p>Предостережение: головокружение, тошнота, сыпь, желтуха, интерстициальный пневмонит. Не применять при умеренном или тяжелом поражении почек. Лекарственное взаимодействие: жидкие формы антацидов</p>
<p>Оксациллин, натриевая соль Prostaphlin. Раствор для инъекций. Капсулы: 250, 500 мг. Суспензия: 250 мг/5 мл</p>	<p>Пенициллиновый антибиотик, устойчивый к пенициллиназе. Активен против <i>S. aureus</i> и других грамположительных кокков, за исключением <i>Enterococcus spp.</i> и коагулазаотрицательных стафилококков. Новорожденные: <7 дней, масса тела 1200–2000 г — 50 мг/кг/сут в 2 приема в/в; масса тела >2000 г — 75 мг/кг/сут в 4 приема в/в; >7 дней, масса тела <1200 г — 50 мг/кг/сут в 2 приема в/в; масса тела 1200–2000 г — 75 мг/кг/сут в 4 приема в/в; масса тела более 2000 г — 100 мг/кг/сут в 4 приема в/в. Младенцы: 100–200 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в. Дети: 50–100 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в. Взрослые: 2–12 г/сут в 4–6 приемов в/в (максимальная доза — 12 г/сут)</p>	<p>Предостережение: побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Умеренная биодоступность при приеме внутрь (35–65%). Преимущественное выведение почками. Лекарственное взаимодействие: пробенецил. Побочные эффекты: нейтропения</p>
<p>Офлоксацин Ocuflox: 0,3% глазные капли. Раствор: 1, 5, 10 мл. Floxin: 0,3% ушные капли. Раствор: 5, 10 мл</p>	<p>Препарат из группы фторхинолонов; применяется для лечения конъюнктивита и язв роговицы (глазные капли), а также наружного отита (ушные капли), вызванного чувствительными грамположительными, грамотрицательными, анаэробными бактериями или <i>Chlamydia trachomatis</i>. Дети 1–12 лет: Конъюнктивит: по 1–2 капли в пораженный(ые) глаз(а) каждые 2–4 ч в течение 2 дней, затем по 1–2 капли 4 раза в день в течение 5 дней. Язвы роговицы: по 1–2 капли каждые 30 мин во время бодрствования (днем) и каждые 4 ч ночью в течение 2 дней, затем по 1–2 капли ежедневно в течение 5 дней (днем), затем по 1–2 капли каждые 6 ч в течение 2 дней. Наружный отит (ушные капли): по 5 капель в пораженное ухо 2 раза в день в течение 10 дней. Хронический гнойный средний отит: применяют в течение 14 дней. Дети > 12 лет и взрослые: Глазные капли применяют в той же дозировке, что и у детей младшего возраста Наружный отит (ушные капли): применяют по 10 капель 2 раза в день в течение 10 или 14 дней, как у детей младшего возраста</p>	<p>Побочные эффекты: жжение, покалывание, покраснение глаз (глазные капли), головокружение (при использовании холодных ушных капель)</p>

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Пенициллин G Раствор для инъекций. Таблетки	Пенициллин активен против большинства грамположительных кокков, <i>S. pneumoniae</i> (устойчивость к пенициллину растёт), стрептококков группы А и некоторых грамотрицательных бактерий (например, <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>). <i>Новорожденные</i> : < 7 дней, масса тела 1200–2000 г — 50 000 ЕД/кг/сут в 2 приема в/в или в/м (менингит — 100 000 ЕД/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела > 2000 г — 75 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в или в/м (менингит — 150 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в или в/м); > 7 дней, масса тела < 1200 г — 50 000 ЕД/кг/сут в 2 приема в/в (менингит — 100 000 ЕД/кг/сут в 2 приема в/в); масса тела 1000–2000 г — 75 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в (менингит — 225 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в); масса тела > 2000 г — 100 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в (менингит — 200 000 ЕД/кг/сут в 4 приема в/в). <i>Дети</i> : 100 000–250 000 ЕД/кг/сут в 4–6 приемов в/в или в/м (макс. — 400 000 ЕД/кг/сут). <i>Взрослые</i> : 2–24 млн ЕД/сут в 4–6 приемов в/в или в/м	<i>Предостережение</i> : побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Возможно развитие аллергии и судорог, особенно у пациентов с выраженным угнетением функции почек. У возбудителей отмечается значительная резистентность к препарату. Преимущественно выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Пенициллин G, бензатин Bicillin. Раствор для инъекций	Пенициллин длительного действия; эффективен в лечении инфекций, которые чувствительны к постоянной небольшой концентрации пенициллина (в течение 1–4 нед.), например, при лечении фарингита, вызванного стрептококками группы А, профилактики ревматизма. <i>Новорожденные, масса тела > 1200 г</i> : 50 000 ЕД/кг в/м однократно. <i>Дети</i> : 300 000–1 200 000 ЕД/кг каждые 3–4 нед. в/м (максимально — 1,2–2,4 млн ЕД/введение). <i>Взрослые</i> : 1,2 млн ЕД в/м каждые 3–4 нед.	<i>Предостережение</i> : побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия), аллергия. Вводится только в/м. У возбудителей отмечается значительная резистентность к препарату. Преимущественно выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Пенициллин G, прокаин Crysticillin. Раствор для инъекций	Пенициллин длительного действия, обеспечивает низкую концентрацию препарата в течение около 12 ч. <i>Новорожденные, масса тела > 1200 г</i> : 50 000 ЕД/кг/сут в/м. <i>Дети</i> : 25 000–50 000 ЕД/кг/сут в/м в течение 10 дней (максимально — 4,8 млн ЕД/введение). Гонорея: 100 000 ЕД/кг (максимально — 4,8 млн ЕД/сут) в/м однократно с пробенецидом в дозе 25 мг/кг (максимальная доза — 1 г). <i>Взрослые</i> : 0,6–4,8 млн ЕД 1–2 раза в день в/м	<i>Предостережение</i> : побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия), аллергия. Вводится только в/м. У возбудителей отмечается значительная резистентность к препарату. Преимущественно выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Пенициллин V Pen VK, V-Cillin K. Таблетки: 125, 250, 500 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл	Предпочтительная форма пенициллина для приема внутрь, активна против большинства грамположительных кокков, <i>S. pneumoniae</i> (устойчивость растёт), других представителей <i>Streptococcus spp.</i> и некоторых грамотрицательных бактерий (например, <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>). <i>Дети</i> : 25–50 мг/кг/сут в 3–6 приемов внутрь. <i>Взрослые</i> : по 125–500 мг каждые 6–8 ч внутрь (максимальная доза — 3 г/сут)	<i>Предостережение</i> : побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Возможно развитие аллергии и судорог, особенно у пациентов с выраженным угнетением функции почек. У возбудителей отмечается значительная резистентность к препарату. Преимущественно выводится почками. Инактивируется пенициллиназой. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид
Пентамид Pentam. Раствор для инъекций. Аэрозоль	Препарат для лечения протозойных инфекций, эффективен для профилактики и лечения инфекции, вызванной <i>P. carinii</i> . <i>Дети</i> : лечение инфекции, вызванной <i>P. carinii</i> , — 4 мг/кг/сут ежедневно в/в или в/м (предпочтительно) в течение 14 дней. Профилактика — 4 мг/кг в/в или в/м каждые 2–4 нед.; дозу аэрозоля подбирают с учетом дыхательного объема (4–8 мг/кг/прием) до 300 мг/прием. Висцеральный лейшманиоз — 4 мг/кг/сут в/в или в/м в течение 14 дней. <i>Взрослые</i> : лечение инфекции, вызванной <i>P. carinii</i> , — 4 мг/кг/сут в/в или в/м (предпочтительно) в течение 14 дней. Профилактика: 300 мг/прием каждые 3–4 нед.	<i>Предостережение</i> : гипотензия, гипогликемия, аритмии, боль в месте инъекции, нефротоксичность, кашель/бронхоспазм при использовании аэрозоля, 33–66 % выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : другие нефротоксичные препараты (например, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин)
Пиперациллин Pipracil. Раствор для инъекций	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, активен против <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>Bacteroides spp.</i> <i>Новорожденные</i> : < 7 дней — 150 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в; > 7 дней — 200 мг/кг в 3–4 приема в/в. <i>Дети</i> : 200–300 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в; муковисцидоз — 350–500 мг/кг/сут в/в. <i>Взрослые</i> : по 2–4 г каждые 4–6 ч (максимальная доза — 24 г/сут) в/в	<i>Предостережение</i> : побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции. 1 г препарата содержит 1,9 мэкв натрия. В высоких дозах нарушает агрегацию тромбоцитов, вызывает сывороточную болезнь. Повышает активность печеночных ферментов. Выводится почками. Инактивируется пенициллиназой. <i>Лекарственное взаимодействие</i> : пробенецид

Препарат (торговое название, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Пиперациллин/тазобактам Zosyn. Раствор для инъекций	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия в сочетании с ингибитором β-лактамазы (тазобактам), активен против <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>Bacteroides spp.</i> <i>Дети:</i> 300–400 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> по 3,375 г каждые 6–8 ч в/в или в/м	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамных антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции. 1 г препарата содержит 1,9 мэкв натрия. В высоких дозах нарушает агрегацию тромбоцитов, вызывает сывороточную болезнь. Повышает активность печеночных ферментов. Выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Сульфадиазин Таблетки: 500 мг	Препарат из группы сульфаниламидов; назначают преимущественно для лечения инфекций нижних отделов мочевых путей, вызванных <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> Токсоплазмоз: <i>Новорожденные:</i> 100 мг/кг/сут в 2 приема внутрь с пириметамином в дозе 1 мг/кг/сут внутрь (а также с фолиевой кислотой). <i>Дети:</i> 120–200 мг/кг/сут в 4 приема внутрь с пириметамином в дозе 2 мг/кг/сут в 2 приема внутрь ≥ 3 дней, затем переходят на 1 мг/кг/сут (максимальная доза — 25 мг/сут) с фолиевой кислотой. Профилактика ревматизма: масса тела <30 кг — 500 мг/сут ежедневно внутрь; масса тела >30 кг — 1 г/сут ежедневно внутрь	<i>Предостережение:</i> сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, тошнота, лейкопения, кристаллурия. Выведение почками и печенью; при болезнях почек не назначают. Период полувыведения около 10 ч. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> вытесняет из связи с белками варфарин, фенитоин (?), метотрексат
Сульфаметоксазол Gantanol. Таблетки: 500 мг. Суспензия: 500 мг/5 мл	Препарат из группы сульфаниламидов, применяют для лечения среднего отита, хронического бронхита и инфекции нижних отделов мочевых путей, вызванных чувствительными возбудителями. <i>Дети:</i> 50–60 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> по 1 г 2 раза в день внутрь (максимальная доза — 3 г/сут)	<i>Предостережение:</i> сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, тошнота, лейкопения, кристаллурия. Выведение почками и печенью; при болезнях почек не назначают. Период полувыведения около 12 ч. Сначала нередко назначают нагрузочную (удвоенную) дозу. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> вытесняет из связи с белками варфарин, фенитоин (?), метотрексат
Сульфисоксазол Gantrisin. Таблетки: 500 мг. Суспензия: 500 мг/5 мл. Глазные капли, мазь	Препарат из группы сульфаниламидов, применяют для лечения среднего отита, хронического бронхита и инфекции нижних отделов мочевых путей, вызванных чувствительными возбудителями. <i>Дети:</i> 120–150 мг/кг/сут в 4–6 приемов внутрь (максимальная доза — 6 г/сут). <i>Взрослые:</i> 4–8 г/сут в 4–6 приемов внутрь	<i>Предостережение:</i> сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, тошнота, лейкопения, кристаллурия. Выведение почками и печенью; при болезнях почек не назначают. Период полувыведения около 7–12 ч. Сначала нередко назначают нагрузочную (удвоенную) дозу. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> вытесняет из связи с белками варфарин, фенитоин (?), метотрексат
Тикарциллин Ticar. Раствор для инъекций	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, активный против <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>Bacteroides spp.</i> <i>Новорожденные:</i> ≤ 7 дней, масса тела <2000 г — 150 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в; > 7 дней, масса тела < 2000 г — 225 мг/кг/сут в 3 приема в/в; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 150 мг/кг/сут в 2 приема в/в; масса тела 1200–2000 г — 225 мг/кг/сут в 3 приема в/в; масса тела > 2000 г — 300 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в. <i>Дети:</i> 200–400 мг/кг/сут в 4–6 приемов в/в; муковисцидоз — 400–600 мг/кг/сут в/в. <i>Взрослые:</i> по 2–4 г каждые 4–6 ч в/в (максимальная доза — 24 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамных антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции. 1 г препарата содержит 5–6 мэкв натрия. Нарушает агрегацию тромбоцитов, повышает активность печеночных ферментов. Выводится почками. Инактивируется пенициллиназой. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Тикарциллин/клавуланат Timentin. Раствор для инъекций	Пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия (тикарциллин) в сочетании с ингибитором β-лактамазы (клавуланат); обладает активностью против <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> и <i>Bacteroides spp.</i> <i>Дети:</i> 280–400 мг/кг/сут в 3–6 приемов в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> по 3,1 г каждые 4–8 ч в/в или в/м (максимальная доза — 18–24 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамных антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Болезненные внутримышечные инъекции. 1 г препарата содержит 5–6 мэкв натрия. Нарушает агрегацию тромбоцитов, повышает активность печеночных ферментов. Выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Тобрамицин Nebcin, Tobrex. Раствор для инъекций. Глазные капли, мазь	Антибиотик из группы аминогликозидов, обладающий активностью в отношении грамотрицательных палочек, особенно <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> и <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Новорожденные:</i> ≤ 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 2,5 мг/кг каждые 12–18 ч в/в или в/м; масса тела > 2000 г — по 2,5 мг/кг 2 раза в день в/в или в/м;	<i>Предостережение:</i> устойчивостью обладают <i>S. pneumoniae</i> , другие стрептококки и анаэробы. Может вызывать ототоксичность. Во время лечения следует контролировать функцию почек. Препарат выводится почками. В/в вводят в течение 30–60 мин

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
	<p>> 7 дней, масса тела 1200–2000 г — по 2,5 мг/кг каждые 8–12 ч в/в или в/м; масса тела > 2000 г — по 2,5 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м. <i>Дети:</i> 2,5 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м. Альтернативная схема: 5–7,5 мг/кг/сут в/в. Для интравенрикулярного и интратекального введения используют раствор без консервантов: новорожденные — 1 мг/сут; дети — 1–2 мг/сут; взрослые — 4–8 мг/сут. <i>Взрослые:</i> 3–6 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м</p>	<p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> может усиливать ото- и нефротоксическое действие других препаратов. <i>Целевые сывороточные концентрации:</i> пиковая — 6–12 мг/л, минимальная — < 2 мг/л</p>
<p>Триметоприм Proloprim, Trimprex. Таблетки: 100, 200 мг</p>	<p>Антагонист фолиевой кислоты, эффективен для профилактики и лечения инфекции мочевых путей, вызванной <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus mirabilis</i> и <i>Enterobacter spp.</i>; а также пневмонии, вызванной <i>P. carinii</i>. <i>Дети:</i> инфекция мочевых путей — 4–6 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> по 100–200 мг 2 раза в день внутрь. Пневмоцистная пневмония (в сочетании с дапсоном): 15–20 мг/кг/сут в 4 приема внутрь в течение 21 дня</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> мегалобластная анемия, угнетение костного мозга, тошнота, боль в эпигастральной области, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможно взаимодействие с фенитоином, циклоспорином, рифампином, варфарином</p>
<p>Хинупристин/дальфопристин Synpercid. Порошок для приготовления раствора для в/в инъекций, 10 мл раствора содержат 150 мг хинупристина и 350 мг дальфопристина</p>	<p>Антибиотик из группы стрептограмминов (хинупристин) активен против устойчивых к ванкомицину штаммов <i>E. faecium</i> и метициллинустойчивых штаммов <i>S. aureus</i>. Неактивен против <i>E. faecalis</i>. <i>Дети и взрослые:</i> инфекция, вызванная устойчивыми к ванкомицину штаммами <i>E. faecium</i>, — по 7,5 мг/кг каждые 8 ч в/в; кожные инфекции — по 7,5 мг/кг каждые 12 ч в/в</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> болезненность, отек или флебит в месте инъекции, тошнота, диарея. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> является мощным ингибитором CYP3A4</p>
<p>Хлорамфеникол Chloromycetin. Раствор для инъекций. Капсулы: 250 мг. Глазные, ушные капли. Мазь</p>	<p>Антибиотик широкого спектра действия, активный против многих грамположительных и грамотрицательных возбудителей, включая <i>Salmonella spp.</i>, устойчивые к ванкомицину штаммы <i>Enterococcus faecium</i>, <i>Bacteroides spp.</i>, прочие анаэробы, <i>Mycoplasma spp.</i>, <i>Chlamydia spp.</i> и <i>Rickettsia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> обычно устойчивы к хлорамфениколу. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка. <i>Новорожденные:</i> начальная нагрузочная доза — 20 мг/кг; через 12 ч назначают: < 7 дней — 25 мг/кг/сут ежедневно в/в; > 7 дней, масса тела < 2000 г — 25 мг/кг/сут ежедневно в/в; масса тела > 2000 г — 50 мг/кг/сут в 2 приема в/в. <i>Дети:</i> 50–75 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или внутрь (менингит — 75–100 мг/кг/сут в 4 приема в/в). <i>Взрослые:</i> 50 мг/кг/сут в 4 приема в/в или внутрь (максимальная доза — 4 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> синдром «серого ребенка» (при назначении избыточных доз в период новорожденности), угнетение костного мозга, апластическая анемия (контроль гематокрита, свободного железа в сыворотке крови). <i>Лекарственное взаимодействие:</i> фенитоин, фенобарбитал, рифампин могут повышать уровень препарата. <i>Целевая сывороточная концентрация:</i> пиковая — 20–30 мг/л, минимальная — 5–10 мг/л</p>
<p>Цефадроксил Duricef, Uitracef. Капсулы: 500 мг. Таблетки: 1000 мг. Суспензия: 125, 250, 500 мг/5 мл</p>	<p>Цефалоспориновый антибиотик I поколения, активный против <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i>. <i>Дети:</i> 30 мг/кг/сут в 2 приема внутрь (максимальная доза — 2 г). <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг каждые 8–12 ч внутрь</p>	<p><i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Продолжительный период полувыведения позволяет назначать препарат 1–2 раза в день. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>
<p>Цефазолин Ancef, Kefzol. Раствор для инъекций</p>	<p>Цефалоспориновый антибиотик I поколения, активный против <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i>. <i>Новорожденные:</i> < 7 дней — 40 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; > 7 дней — 40–60 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 50–100 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> по 0,5–2 г каждые 8 ч в/в или в/м (максимальная доза — 12 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>
<p>Цефаклор Ceclor. Капсулы: 250, 500 мг. Суспензия: 125, 187, 250, 375 мг/5 мл</p>	<p>Цефалоспориновый антибиотик II поколения, активный против <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, включая <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i>. <i>Дети:</i> 20–40 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь (максимальная доза — 2 г). <i>Взрослые:</i> 250–500 мг в 3–4 приема внутрь</p>	<p><i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия) с высокой частотой сывороточной болезни. Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>
<p>Цефалексин Keflex, Keftab. Капсулы: 250, 500 мг. Таблетки: 500 мг, 1 г. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл, 100 мг/мл в виде капель</p>	<p>Цефалоспориновый антибиотик I поколения, активный против <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i>. <i>Дети:</i> 25–100 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг каждые 6 ч внутрь (максимальная доза — 4 г/сут)</p>	<p><i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид</p>

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Цефдинир Omnicef. Капсулы: 300 мг. Суспензия для приема внутрь: 125 мг/5 мл	Полусинтетический цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия. <i>Дети 6 мес. — 12 лет:</i> 14 мг/кг/сут в 1 или 2 приема внутрь (максимально — 600 мг/сут). <i>Взрослые:</i> 600 мг ежедневно внутрь	<i>Предостережение:</i> снизить дозу при почечной недостаточности (КК < 60 мл/мин). Избегать одновременного назначения с препаратами железа и антацидами из-за значительного снижения всасывания цефдинира; прием таких препаратов должен быть отложен по крайней мере на 2 ч. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефепим Maxipime. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик IV поколения широкого спектра действия, активный против многих грамположительных и грамотрицательных возбудителей, включая многих возбудителей с лекарственной полирезистентностью. <i>Дети:</i> 100–150 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> 2–4 г/сут в 2 приема в/в или в/м	<i>Побочные эффекты:</i> диарея, тошнота, кандидозный вагинит. <i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефиксим Suprax. Таблетки: 200, 400 мг. Суспензия: 100 мг/5 мл	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>S. marcescens</i> и <i>P. vulgaris</i> . Неактивен в отношении стафилококков и псевдомонад. <i>Дети:</i> 8 мг/кг/сут в 1–2 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> 400 мг/сут в 1–2 приема внутрь	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефокситин, натриевая соль Mefoxin. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик II поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> и <i>Bacteroides spp.</i> . Неактивен против <i>Enterobacter spp.</i> <i>Новорожденные:</i> 70–100 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 80–160 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> по 1–2 г каждые 6–8 ч в/в или в/м (максимальная доза — 12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, имеет побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Внутримышечные инъекции болезненны. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефоперазон, натриевая соль Цефобид. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против многих грамположительных и грамотрицательных возбудителей. <i>Новорожденные:</i> 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 100–150 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> 2–4 г/сут в 2–3 приема в/в или в/м (максимальная доза — 12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> в значительной степени связывается с белками плазмы, ограничена активность против псевдомонад. Активен в отношении различных грамположительных бактерий. Метаболизм осуществляется печенью, препарат выделяется в желчь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> антабусная реакция с алкоголем
Цефотаксим, натриевая соль Claforan. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против многих грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Неактивен против псевдомонад. <i>Новорожденные:</i> < 7 дней — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; > 1200 г — 150 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 150 мг/кг/сут в/в или в/м (менингит — 200 мг/кг/сут в/в) в 3–4 приема. <i>Взрослые:</i> по 1–2 г каждые 8–12 ч в/в или в/м (максимально — 12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. 1 г препарата содержит 2,2 эквв натрия. Имеет активный метаболит. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефотетан, динатриевая соль Cefotan. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик II поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> и <i>Bacteroides spp.</i> . Неактивен против <i>Enterobacter spp.</i> <i>Дети:</i> 40–80 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> 2–4 г/сут в 2 приема в/в или в/м (максимально — 6 г/сут)	<i>Предостережение:</i> в значительной степени связывается с белками плазмы, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, имеет побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится преимущественно почками (около 20% — с желчью). Характеризуется антабусной реакцией с алкоголем
Цефподоксима проксетил Vantin. Таблетки: 100, 200 мг. Суспензия: 50 мг/5 мл, 100 мг/5 мл	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> . Неактивен против псевдомонад. <i>Дети:</i> 10 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> 200–800 мг/сут в 2 приема внутрь (максимальная доза — 800 мг/сут). Неосложненная гонорея: 200 мг внутрь однократно	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Одновременный прием с пищей повышает биодоступность препарата. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид; антациды и антагонисты H ₂ -рецепторов могут снизить всасывание препарата

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) в дозах	Комментарий
Цефпрозил Cefzil. Таблетки: 250, 500 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл	Цефалоспориновый антибиотик II поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> <i>Дети:</i> 30 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> 500–1000 мг/сут в 2 приема внутрь (максимальная доза — 1,5 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. Хорошая биодоступность, которая не зависит от приема пищи. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефрадин Velosef. Капсулы: 250, 500 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл	Цефалоспориновый антибиотик I поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> <i>Дети:</i> 50–100 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг каждые 6–12 ч внутрь (максимальная доза — 4 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефтазидим Fortaz, Ceptaz, Tazicef, Tazidime. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против грамположительных и грамотрицательных возбудителей, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Новорожденные:</i> < 7 дней — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м; масса тела > 1200 г — 150 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 150 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м (менингит — 150 мг/кг/сут в/в в 3 приема). <i>Взрослые:</i> по 1–2 г каждые 8–12 ч в/в или в/м (максимально — 8–12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. При длительном повсеместном использовании устойчивость возбудителей к препарату повышается. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефтизоксим Cefizox. Раствор для инъекций	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Неактивен против псевдомонад. <i>Дети:</i> 150 мг/кг/сут в 3–4 приема в/в или в/м. <i>Взрослые:</i> по 1–2 г каждые 6–8 ч в/в или в/м (максимальная доза — 12 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Препарат выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Цефтриаксон, натриевая соль Rocephin. Раствор для инъекций	Мощный цефалоспориновый антибиотик III поколения, активный против многих грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Неактивен против псевдомонад. Устойчив к действию β-лактамаз. <i>Новорожденные:</i> 50–75 мг/кг ежедневно в/в или в/м. <i>Дети:</i> 50–75 мг/кг ежедневно в/в или в/м (менингит — 75 мг/кг первое введение, затем 80–100 мг/кг/сут в 1–2 приема в/в или в/м). <i>Взрослые:</i> по 1–2 г ежедневно в/в или в/м (максимальная доза — 4 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Выводится почками (33–65 %) и с желчью; может вызывать образование желчной замазки. Длительный период полувыведения и зависящее от дозы связывание с белками плазмы позволяет назначать препарат 1, а не 2 раза в сутки. При в/м введении препарат можно комбинировать с 1% раствором лидокаина
Цефуроским (цефуроскима ацетил для приема внутрь) Cefitin, Kefurox, Zinacef. Раствор для инъекций. Суспензия: 125 мг/5 мл. Таблетки: 125, 250, 500 мг	Цефалоспориновый антибиотик II поколения, активный против <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> и <i>Proteus spp.</i> <i>Новорожденные:</i> 40–100 мг/кг/сут в 2 приема в/в или в/м. <i>Дети:</i> 200–240 мг/кг/сут в 3 приема в/в или в/м; внутрь 20–30 мг/кг/сут в 3 приема. <i>Взрослые:</i> по 750–1500 мг каждые 8 ч в/в или в/м (максимальная доза — 6 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты β-лактамов антибиотиков (сыпь, эозинофилия). Выводится почками. Прием пищи повышает биодоступность препарата при назначении внутрь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид
Ципрофлоксацин Cipro. Таблетки: 100, 250, 500, 750 мг. Раствор для инъекций. Глазные капли и мазь. Суспензия для введения в наружный слуховой проход. Суспензия для приема внутрь: 250 мг/5 мл, 500 мг/5 мл	Антибиотик из группы фторхинолонов, активен против <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , некоторых штаммов <i>S. aureus</i> и <i>Streptococcus spp.</i> <i>Новорожденные:</i> по 10 мг/кг 2 раза в день внутрь или в/в. <i>Дети:</i> 15–30 мг/кг/сут в 2 приема внутрь или в/в; муковисцидоз — 20–40 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь или в/в. <i>Взрослые:</i> по 250–750 мг 2 раза в день; по 200–400 мг 2 раза в день внутрь или в/в (максимальная доза — 1,5 г/сут)	<i>Предостережение:</i> разрушение суставов, выявленное под действием этого препарата в экспериментах на детенышах животных, у человека не подтвердилось. Возможно развитие тендинита, суперинфекции, головокружения, спутанности сознания, кристаллурии, фотосенсибилизации. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> теофиллин, антациды, содержащие магний, алюминий, кальций, сульфат, пробенецид, варфарин, циклоспорин

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Эритромицин E-Mycin, Ery-Tab, Ery-C, Posone. Эстолат: 125, 500 мг. Таблетки EES: 200 мг. Таблетки в виде основания: 250, 333, 500 мг. Суспензия в виде эстолата: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл, EES 200 мг/5 мл, 400 мг/5 мл. Капли в виде эстолата: 100 мг/мл. Капли EES: 100 мг/2,5 мл. Существует лекарственная форма в виде комбинации с сульфисоксазолом (Pediazole), дозу препарата рассчитывают на основании эритромицина	<i>Антибиотик из группы макролидов, обладает бактериостатическим действием; активен против грамположительных возбудителей, Corynebacterium diphtheriae и Mycoplasma pneumoniae. Способствует улучшению моторики ЖКТ и повышает переносимость пищи у недоношенных новорожденных.</i> <i>Новорожденные:</i> < 7 дней — 20 мг/кг/сут в 2 приема внутрь; > 7 дней, масса тела < 1200 г — 20 мг/кг/сут в 2 приема внутрь; масса > 1200 г — 30 мг/кг/сут в 3 приема внутрь (для улучшения переносимости пищи назначают по 5 мг/кг каждые 6 ч). <i>Дети:</i> обычная максимальная доза — 2 г/сут. Эритромицин в виде основания: 30–50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Эритромицин в виде эстолата: 30–50 мг/кг/сут в 2–3 приема внутрь. Эритромицин в виде стеарата: 20–40 мг/кг/сут в 4 приема внутрь. Эритромицин в виде лактобионата: 20–40 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в. Эритромицин в виде глюкгоптоната: 20–50 мг/кг/сут в 4 приема в/в; обычная максимальная доза — 4 г/сут в/в. <i>Взрослые:</i> эритромицин в виде основания — по 333 мг внутрь каждые 8 ч; эритромицин в виде эстолата/стеарата/основания — по 250–500 мг каждые 6 ч внутрь	<i>Предостережение:</i> агонист мотиллина, вызывает выраженную схваткообразную боль в животе, тошноту, рвоту, диарею. При назначении младенцам может вызвать стеноз привратника. Существуют различные соли этого антибиотика, обладающие неподтвержденными побочными эффектами со стороны ЖКТ. При в/в введении изредка отмечается кардиотоксичность. Дозы разных солей различны. Существует лекарственная форма для местного лечения акне. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибирует активность печеночного фермента СУР 450 3А4: взаимодействует с аземизолом, карбамазепином, терфендином, циклоспорином, теофиллином, дигоксином, такролимусом

Таблица 144.3

Антимикобактериальные препараты

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Изониазид INH, Nydrazid. Таблетки: 50, 100, 300 мг. Сироп: 50 мг/5 мл Раствор для инъекций	Используется в комбинации с другими препаратами. <i>Дети:</i> 10–20 мг/кг/сут внутрь в 1–2 приема (максимально — 300 мг/сут); профилактика: 10 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 5 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день; обычная максимальная доза — 300 мг/сут. Прием препарата 2 раза в неделю (по прошествии 3 мес. ежедневного приема): <i>Дети:</i> по 20–40 мг/кг (максимально — 900 мг) 2 раза в неделю. <i>Взрослые:</i> по 15 мг/кг (максимально — 900 мг) 2 раза в неделю	<i>Побочные эффекты:</i> головокружение, судороги, сыпь, пеллагра, желудочно-кишечное расстройство, периферическая невропатия (можно одновременно назначать витамин В ₆ в дозе 1–2 мг/кг/сут без отрицательного влияния на противотуберкулезную активность препарата), гепатотоксичность. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> повышение сывороточной концентрации фенитоина, карбамазепина
Канамидин Раствор для инъекций	Антибиотик из группы аминогликозидов; используется в комбинации с другими препаратами. <i>Дети:</i> 15 мг/кг/сут в/м или в/в в 2 приема. <i>Взрослые:</i> 1 г/сут в/м или в/в (максимальная доза — 1 г/сут)	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты аминогликозидов (ототоксичность, нефротоксичность)
Пиразинамид Таблетки: 500 мг	Используется в комбинации с другими препаратами. <i>Дети:</i> 15–40 мг/кг/сут внутрь в 1–2 приема (максимально — 2 г/сут). <i>Взрослые:</i> 15–30 мг/кг/сут внутрь в 1–4 приема (максимально — 2 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> фотосенсибилизация, желудочно-кишечные расстройства, гиперурикемия, артралгия, гепатотоксичность (особенно в дозе > 30 мг/кг/сут)
Рифабутин Mucobutin. Капсулы: 150, 300 мг. Раствор для инъекций. Жидкая лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Лечение (в комбинации с другими антимикобактериальными препаратами) и профилактика инфекции, вызванной <i>Mycobacterium avium complex</i> . Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу. <i>Новорожденные и дети:</i> лечение (в комбинации с другими антимикобактериальными препаратами) — 5–7 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день. Профилактика: 5 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день. <i>Взрослые:</i> 300 мг внутрь 1 раз в день	<i>Предостережение:</i> дозы в педиатрии окончательно не установлены. К побочным эффектам относят лихорадку, головную боль, спутанное сознание, желудочно-кишечное расстройство, повышение активности печеночных ферментов, анемию, нейтропению. Возможно оранжево-красное окрашивание мочи, слез, пота. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> может усиливать метаболизм многих препаратов — варфарина, кортикостероидов, наркотических анальгетиков, оральных контрацептивов

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Рифампин Rifadin, Rimactane. Капсулы: 150, 300 мг. Раствор для инъекций. Жидкая лекарственная форма для приготовления <i>ex tempore</i>	Используется в комбинации с другими препаратами. <i>Дети:</i> 10–20 мг/кг/сут внутрь или в/в в 1–2 приема. <i>Взрослые:</i> 10 мг/кг/сут внутрь или в/в 1 раз в день (максимально — 600 мг/сут). Прием препарата 2 раза в неделю (по прошествии 3 мес. ежедневного приема): <i>Дети:</i> 10–20 мг/кг/прием (максимально — 600 мг) внутрь 2 раза в неделю. <i>Взрослые:</i> 10 мг/кг/прием (максимально — 600 мг) внутрь 2 раза в неделю	<i>Побочные эффекты:</i> гепатотоксичность, гриппоподобный синдром, сыпь, суд. лейкопения, артралгия. Возможно оранжево-красное окрашивание мочи, слез, пота. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> стимулирует печеночные ферменты, снижая эффект/концентрацию опнатов, антикоагулянтов, барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, противогрибковых препаратов из группы азолов, циклоспорина, кортикостероидов
Рифапентин Priftin. Таблетки: 150 мг	Лечение туберкулеза легких в сочетании с другими препаратами. <i>Дети старше 12 лет и взрослые:</i> 600 мг с интервалом более 72 ч в течение 2 мес., затем по 600 мг еженедельно в течение 4 мес.	<i>Предостережение:</i> оранжево-красное окрашивание жидкостей тела, как у рифампина. Для профилактики нейротоксичности одновременно назначают пиридоксин (витамин В ₆). <i>Лекарственное взаимодействие:</i> как у рифампина
Стрептомицин Международное название. Раствор для инъекций	Антибиотик из группы аминогликозидов, используется в комбинации с другими препаратами. <i>Новорожденные:</i> 10–20 мг/кг/сут в/м ежедневно. <i>Дети:</i> 20–40 мг/кг/сут в/м в 2 приема, но не более 1 г/сут. <i>Взрослые:</i> 15 мг/кг/сут в/м ежедневно, но не более 1 г/сут	<i>Предостережение:</i> побочные эффекты аминогликозидов (ото- и нефротоксичность)
Циклосерин Seromycin. Капсулы: 250 мг	Вспомогательный противотуберкулезный препарат, менее эффективный по сравнению с изониазидом и стрептомицином. <i>Дети:</i> 10–20 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. <i>Взрослые:</i> по 250–500 мг внутрь 2 раза в день (максимальная суточная доза — 1000 мг)	<i>Побочные эффекты:</i> головная боль, головокружение, спутанность сознания, психоз, судороги, фотосенсибилизация, дефицит фолатов/витамина В ₁₂ . Преимущественно выводится почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> фенитоин, суммация эффектов в отношении ЦНС при совместном назначении изониазида
Этамбутола гидрохлорид Mambutol. Таблетки: 100, 400 мг	Используется в комбинации с другими препаратами. <i>Дети:</i> 15 мг/кг/сут внутрь ежедневно. <i>Взрослые:</i> 15 мг/кг/сут внутрь ежедневно (максимальная доза — 2,5 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> неврит зрительного нерва, снижение остроты зрения, головная боль, головокружение, сыпь, периферическая невропатия
Этионамид Trecator-SC. Таблетки: 250 мг	Используется в комбинации с другими препаратами. Целесообразно одновременное назначение витамина В ₆ . <i>Дети:</i> 15–20 мг/кг/сут внутрь в 2–3 приема (максимально — 1000 мг/сут). <i>Взрослые:</i> по 500–1000 мг внутрь каждые 8–24 ч	<i>Побочные эффекты:</i> желудочно-кишечные расстройства, гепатотоксичность, дефицит витамина В ₆ , головокружение, головная боль, металлический привкус во рту, неврит зрительного нерва

Таблица 144.4

Противогрибковые препараты

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Амфотерицин В, липидный комплекс Abelcet (содержит димиристоилфосфатидилхолин и димиристоилфосфатидилглицерол); Ambisome (липосомный препарат); Amphotec (содержит сульфат холестерина). Раствор для инъекций	Полноновый макролид, активный против широкого спектра грибов: <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Coccidioides spp.</i> , <i>Histoplasma spp.</i> , <i>Sporothrix spp.</i> , <i>Blastomyces spp.</i> Выпускается в виде традиционной коллоидной суспензии и современных препаратов, содержащих липидный комплекс/липосомы. Лекарственные формы с липидами обладают лучшей переносимостью, что позволяет назначать препарат в более высокой дозе. <i>Дети и взрослые:</i> 2,5–5 мг/кг в/в в течение 1–2 ч ежедневно; при наличии соответствующих показаний и хорошей переносимости можно назначать более высокие дозы — 7,5–10 мг/кг/сут	<i>Предостережение:</i> гипотензия, лихорадка, озноб, приливы; перед назначением препарата показано введение меперидина и ацетаминофена. Амфотерицин усиливает экскрецию кальция и магния, что требует тщательного контроля этих электролитов, а при необходимости — увеличения их потребления. Липидные препараты амфотерицина В существенно снижают нефротоксичность. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> одновременное назначение нефротоксичных препаратов

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Гризеофульвин Fulvicin, Grisactin. Капсулы с высокодисперсным препаратом: 125, 250 мг. Суспензия: 125 мг/5 мл Таблетки: UF 250, 500 мг. Таблетки PG с ультравысокодисперсным препаратом: 125, 165, 250, 330 мг	Лечение дерматофитии волосистой части головы, ногтей и кожи, вызванной <i>Microsporum spp.</i> , <i>Epidermophyton spp.</i> и <i>Trichophyton spp.</i> Препараты ультравысокодисперстного гризеофульвина всасываются практически полностью, тогда как для высокодисперсных лекарственных форм этот показатель составляет 40–80%. <i>Дети:</i> высокодисперсные препараты — 10–20 мг/кг/сут внутрь в 1–2 приема; ультравысокодисперсные препараты — 5–10 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. <i>Взрослые:</i> высокодисперсные препараты — 500–1000 мг/сут внутрь в 1–2 приема; ультравысокодисперсные препараты — 330–375 мг/сут внутрь в 2 приема	<i>Предостережение:</i> головная боль, тошнота, диарея, сыпь, фотосенсибилизация. Прием вместе с жирной пищей усиливает всасывание препарата из ЖКТ. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> варфарин, фенobarбитал, оральные контрацептивы, фенитонн (?)
Итраконазол Sporgalox. Капсулы: 100 мг	Относится к синтетическим производным триазола; активен против <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> и <i>Histoplasma spp.</i> Данные о применении препарата у детей ограничены. <i>Дети:</i> 3–5 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день; есть опыт применения 5–10 мг/кг/сут. <i>Взрослые:</i> 200–400 мг/сут внутрь в 2 приема; тяжелые инфекции — 600 мг/сут в 3 приема в течение 3–4 дней, затем дозу снижают до 200–400 мг/сут	<i>Предостережение:</i> гипертензия, тошнота, головная боль, головокружение, сыпь, гепатит. Прием пищи повышает биодоступность препарата. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> карбамазепин, изониазид, рифампин, фенитонн, фенobarбитал, циклоспорин. Антагонисты и блокаторы H ₂ -рецепторов снижают биодоступность препарата
Каспофунгин Cancidas. Порошок для приготовления инъекционного раствора: 50, 70 мг	Противогрибковый препарат, активный против <i>Aspergillus spp.</i> <i>Дети:</i> 1–2 мг/кг/сут 1 раз в день (дозы и схемы лечения у детей уточняются). <i>Взрослые:</i> нагрузочная доза — 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг ежедневно; препарат вводят в течение 1 ч	<i>Предостережение:</i> при умеренной печеночной недостаточности дозу препарата следует снизить до 35 мг
Клотримазол Lotrimin, Gyne-Lotrimin. Пастилки, крем для местного применения, вагинальные таблетки и крем	Противогрибковый препарат из группы имидазолов для местного применения; активен против <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> и <i>Coccidioides spp.</i> Применяют для лечения заболеваний ротоглотки, а также кожных и влагалищных грибковых инфекций. <i>Дети и взрослые:</i> по 1 пастилке для рассасывания во рту 5–6 раз в день; вагинальный крем/таблетки — 100–200 мг на ночь; крем для местного применения — наносить 2 раза в день	<i>Предостережение:</i> минимальные побочные эффекты, тошнота, раздражение кожи. Местное применение препарата при системном грибковом поражении неэффективно
Миконазол Micatin, Monistat. Крем для местного применения, влагалищные таблетки, лосьон, порошок. Раствор для инъекций	Препарат из группы имидазолов, активен против <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides spp.</i> и <i>Pseudallescheria boydii</i> ; для лечения поверхностных инфекций назначается местно или в/в. <i>Новорожденные:</i> 5–15 мг/кг/сут в/в в 1–3 приема. <i>Дети:</i> 20–40 мг/кг/сут в/в в 3 приема; влагалищный крем/таблетки — 100–200 мг на ночь; крем для местного применения — наносить 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> начинают с 200 мг, затем переходят на 1,2–3,6 г/сут в 3 приема в/в. Промывание мочевого пузыря: 200 мг в 25 мл физиологического раствора	<i>Предостережение:</i> головокружение, тошнота, гиперлипидемия, тремор, сыпь, крапивница. Преимущественно используют для лечения местных инфекций
Натамицин Natasun. Глазная суспензия: 5%	Препарат для лечения грибковой инфекции глаз, например блефарита, конъюнктивита, кератита, вызванных чувствительными возбудителями (например, <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Sphaerotheca spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i>). Фунгицидное действие обусловлено нарушением проницаемости мембраны грибов. <i>Дети и взрослые:</i> кератит — по 1 капле в конъюнктивальный мешок каждые 1–2 ч в течение 3–4 дней, затем можно снизить кратность до 6–8 раз в сутки. Блефарит и конъюнктивит: по 1 капле 4–6 раз в день	
Нистатин Mycostatin, Nilstat	Препарат из группы полиенов, активен против многих дрожжевых и плесневых. Кандидозный стоматит. <i>Новорожденные:</i> по 100 000 ЕД 4 раза в день. <i>Младенцы:</i> по 200 000 ЕД 4 раза в день. <i>Дети и взрослые:</i> по 400 000–600 000 ЕД 4 раза в день. Местно: наносить 2–4 раза в день	<i>Предостережение:</i> минимальные побочные эффекты при местном применении, тошнота, раздражение кожи. При системной грибковой инфекции прием таблеток неэффективен

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Тербинафин Lamisil. Таблетки: 250 мг.	Лечение онихомикоза и дерматофитии стоп. <i>Дети с массой тела до 20 кг:</i> 2,5 мг внутрь ежедневно (для лечения онихомикоза кистей — в течение 6 нед., онихомикоза стоп — в течение 12 нед., дерматофитии — в течение 2 нед.). <i>Дети с массой тела 20–40 кг:</i> 125 мг внутрь ежедневно (онихомикоз кистей — в течение 6 нед., онихомикоз стоп — в течение 12 нед., дерматофития — в течение 2 нед.). <i>Дети с массой тела > 40 кг и взрослые:</i> 250 мг внутрь ежедневно (онихомикоз кистей — в течение 6 нед., онихомикоз стоп — в течение 12 нед., дерматофития — в течение 2 нед.)	Предостережение: назначают после еды, так как это несколько повышает биодоступность (примерно на 20 %). Лекарственное взаимодействие: может влиять на CYP2D6 (взаимодействует с трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, селективными блокаторами β-адренорецепторов). Индукторы ферментов ускоряют метаболизм тербинафина
Флуконазол Diflucan. Таблетки: 50, 100, 150, 200 мг. Суспензия: 10, 40 мг/мл. Раствор для инъекций	Препарат из группы имидазолов, эффективен для лечения криптококковой и кандидозной инфекций ротоглотки и влагалища, а также менингита. Новорожденные: кандидоз — 6 мг/кг в/в или внутрь однократно в течение 1-го дня, затем по 3 мг/кг/сут ежедневно в течение 14–21 дня. Системные инфекции: по 6–12 мг/кг/сут в/в или внутрь каждые 72 ч для детей в возрасте < 14 дней или 1 раз в день для детей в возрасте > 14 дней. <i>Дети:</i> 6–12 мг/кг/сут в/в или внутрь ежедневно; криптококковый менингит — 12 мг/кг/сут в 1-й день, затем 6–12 мг/кг/сут в/в или внутрь ежедневно	Побочные эффекты: головокружение, сыпь, тошнота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов, суперинфекция <i>C. krusei</i> . При угнетении функций почек дозу препарата снижают. Лекарственное взаимодействие: варфарин, пероральные гипогликемизирующие средства, астемизол, дизаприд, циклоспорин, фенитоин, рифампин, терфенадин, зидовудин
Флуцитозин Apcobon, 5FC. Капсулы: 250, 500 мг	Используется в комбинации с амфотерицином В (быстро развивая устойчивостью) для лечения грибковой инфекции, вызванной <i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> и <i>Aspergillus spp.</i> Новорожденные: 50–100 мг/кг/сут внутрь в 1–2 приема. <i>Дети и взрослые:</i> 100–150 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема. Необходимо контролировать концентрацию препарата в плазме крови	Побочные эффекты: спутанное сознание, сыпь, тошнота, рвота, угнетение костного мозга при стойкой сывороточной концентрации препарата > 100 мг/л, повышение активности печеночных ферментов. Лекарственное взаимодействие: соли алюминия и магния снижают скорость всасывания флуцитозина
Эконазола нитрат Spectazole. Крем для местного применения: 1%	Местный препарат, применяемый для лечения дерматофитии туловища, стоп и паховой области, а также кожного кандидоза. <i>Дети и взрослые:</i> наносят на пораженную область 1 раз в день	Предостережение: минимальные побочные эффекты — раздражение кожи

Таблица 144.5

Противовирусные препараты

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Амантадин Symmetrel. Капсулы: 100 мг. Сироп: 50 мг/5 мл	Профилактика и лечение гриппа типа А (все возраста). Профилактика или лечение: <i>Дети 1–9 лет или с массой тела < 40 кг:</i> 5 мг/кг/сут внутрь в 2 приема (максимально — 150 мг/сут). <i>Дети старше 9 лет или с массой тела > 40 кг и взрослые:</i> 200 мг/сут внутрь в 2 приема	Предостережение: холинолитический эффект, может усиливать действие других холинолитиков; сонливость, головокружение, спутанность сознания, гипотензия, задержка мочи. Выводится почками; при поражении почек дозу снижают. При болезнях печени снижения дозы не требуется. Не удаляется при гемодиализе
Ацикловир Zovirax. Капсулы: 200 мг. Таблетки: 400, 800 мг. Суспензия: 200 мг/5 мл. Раствор для инъекций. Мазь	Препарат применяют для лечения герпетического энцефалита; поражения ВПГ кожи, слизистых оболочек и половых органов. Также применяют для лечения опоясывающего лишая и профилактики ЦМВ-инфекции. Новорожденные: герпетический энцефалит: 60 мг/кг/сут в 3 приема в/в. <i>Дети и взрослые:</i> 15 мг/кг/сут в 2–3 приема в/в. Герпесвирусная инфекция на фоне иммунодефицита: <i>Дети и взрослые:</i> 15–30 мг/кг/сут в 3 приема в/в	Предостережение: головная боль, головокружение, сыпь, угнетение костного мозга. Низкая биодоступность при приеме внутрь, поэтому суточную дозу лучше делить на несколько приемов (например, каждые 4 ч). Преимущественно выводится почками. 1 г ацикловира содержит 4,2 мэкв натрия. Лекарственное взаимодействие: пробенецид, зидовудин
	Профилактика герпетического энцефалита, инфекции, вызванной varicella-zoster, ЦМВ-инфекции на фоне иммунодефицита: <i>Дети и взрослые:</i> по 30 г/кг/сут в/в каждые 8 ч. Для приема внутрь при герпесвирусной инфекции varicella-zoster: <i>Дети и взрослые:</i> 1200 г/сут в 3–6 приемов (максимальная доза для детей — 80 мг/кг/сут)	

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Видарабин (Ара-А) Раствор для инъекций. Глазная мазь	Лечение инфекций, вызванных ВПГ и varicella-zoster. Инфекции, вызванные ВПГ: <i>Новорожденные:</i> 15–30 мг/кг/сут в виде в/в инфузии в течение 18–24 ч. <i>Дети и взрослые:</i> 15 мг/кг/сут 1 раз в день в/в в течение 12 ч. Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster: <i>Дети и взрослые:</i> 10 мг/кг/сут 1 раз в день в течение 12 ч в/в	<i>Предостережение:</i> угнетение костного мозга, дезориентация, атаксия, судороги, синдром гиперсекреции АДГ. Выведение метаболитов преимущественно почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> препараты, угнетающие костный мозг
Ганцикловир Cytovene. Раствор для инъекций. Капсулы: 250 мг	Лечение ЦМВ-инфекции, включая ретинит. Цитомегаловирусный ретинит: <i>Дети и взрослые:</i> Индукционная терапия — 10 мг/кг/сут в/в (в течение 1–2 ч) в 2 приема в течение 14–21 дня; поддерживающая терапия — 5–6 мг/кг/сут 1 раз в день в/в. Лечение и профилактика ЦМВ-инфекции (при трансплантации паренхиматозных органов): Индукционная терапия — 10 мг/кг/сут в 2 приема в/в в течение 7–14 дней, затем 5–6 мг/кг/сут 1 раз в день в/в	<i>Предостережение:</i> головная боль, судороги, гипертензия, тошнота, угнетение костного мозга, гепато- и нефротоксичность, сыпь, светобоязнь. Преимущественное выведение почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> пробенецид, иммунодепрессанты. <i>Комментарий:</i> биодоступность при приеме внутрь очень низкая (5–6%)
Занамивир Relenza. Порошок для ингаляции в прозрачной упаковке: 5 мг	Лечение гриппа типа А и В; механизм действия — селективное ингибирование нейраминидазы вируса. <i>Дети и подростки ≥ 7 лет:</i> по 2 вдоха (10 мг) 2 раза в день в течение 5 дней. В 1-й день вводят 2 дозы с интервалом более 2 ч	<i>Предостережение:</i> назначают с осторожностью пациентам с гиперреактивностью бронхов, поскольку порошковая форма может спровоцировать бронхоспазм. Если пациент использует бронходилататор, то его применяют перед назначением занамивира. К побочным эффектам относят тошноту, диарею, заложенность носа, синусит (у небольшой доли пациентов). Лучшие результаты получены при начале лечения в течение 2 дней с момента появления симптомов
Илозеуридин Herplex. Глазные капли: 1%. Мазь	Местное лечение кератита, вызванного ВПГ. <i>Дети и взрослые:</i> наносить мазь 5 раз в день, а глазные капли (по 1 капле в пораженный(ые) глаз(а)) — 7–10 раз в день и на ночь	<i>Предостережение:</i> местное раздражение, зуд, отек век
Интерферон-α-2b Intron A. Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций: 3, 5, 10, 18, 25, 50 млн МЕ во флаконе. Раствор для инъекций: 3, 5, 10, 18 и 25 млн МЕ во флаконе	Лечение хронического вирусного гепатита В и С, а также некоторых опухолевых заболеваний. <i>Взрослые:</i> хронический гепатит В: 5 млн МЕ/сут или по 10 млн МЕ 3 раза в неделю до общей дозы 30–35 млн МЕ/нед. п/к или в/м; лечение продолжают в течение 16 нед. Хронический гепатит С: по 3 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 6 мес. <i>Дети:</i> эффективность и безопасность у детей до 18 лет не установлена	<i>Предостережение:</i> гриппоподобные симптомы и фотосенсибилизация развиваются очень часто. В течение 8–12 нед. лечения активность печеночных трансаминаз нередко повышается в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, особенно при наличии эффекта от лечения. В этих случаях терапию продолжают
Интерферон-β-1a/интерферон-β-1b Avonex/Betaseron. Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций: 33 мкг (6,6 мМЕ)/0,3 мг (9,6 мМЕ)	Непредусмотренный FDA противовирусный препарат для лечения герпеса губ и половых органов, а также острого и/или хронического гепатита В. Предусмотрен FDA для лечения рассеянного склероза с ремиттирующим течением. <i>Взрослые:</i> 30 мкг в/м 1 раз в неделю или 0,25 мг п/к через день. <i>Дети:</i> эффективность и безопасность применения у детей до 18 лет не установлены	<i>Предостережение:</i> гриппоподобные симптомы развиваются у 75% пациентов. Довольно часто отмечается фотосенсибилизация
Озелтамивир Tamiflu. Капсулы: 75 мг. Суспензия: 12 мг/мл	Применяется для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусом типа А и В. Механизм действия — ингибирование вирусной нейраминидазы. <i>Дети:</i> > 1 года, масса тела до 15 кг — по 30 мг 2 раза в день внутрь; масса тела 16–23 кг — по 45 мг 2 раза в день внутрь; масса тела > 23–40 кг — по 60 мг 2 раза в день внутрь; масса тела > 40 кг — по 75 мг 2 раза в день внутрь. <i>Взрослые:</i> 150 мг/сут в 2 приема в течение 5 дней (лечение следует начинать в течение 2 дней с момента появления симптомов). Профилактика: при высоком риске заражения — 75 мг 1 раз в день в течение до 6 нед.	<i>Предостережение:</i> к самым частым побочным эффектам относят тошноту, рвоту и диарею

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Рибавирин Virazole. Порошок для аэрозоля	Используется в виде аэрозоля для лечения инфекции, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, особенно у пациентов с основным заболеванием — например, бронхолегочной дисплазией и/или врожденными пороками сердца. <i>Дети и взрослые:</i> использовать ингалятор мелкодисперсного порошка в концентрации 20 мг/мл непрерывно в течение 12–18 ч в день. Изучается применение высокодозных аэрозолей для кратковременного применения	<i>Предостережение:</i> сыпь, раздражение, гипотензия; препарат может оседать на трубках аппарата ИВЛ, поэтому его применение возможно только в хорошо проветриваемых помещениях и в условиях ограниченного контакта с персоналом. Максимальная эффективность при своевременном начале лечения (на раннем этапе развития заболевания)
Римантадин Flumadine. Таблетки: 100 мг. Сироп: 50 мг/5 мл	Профилактика (все возраста) и лечение (дети старше 13 лет и взрослые) инфекции, вызванной вирусом гриппа А. Профилактика: <i>Дети 1–9 лет или с массой тела < 40 кг:</i> 5 мг/кг/сут внутрь в 2 приема (макс. — 150 мг/сут). <i>Дети 10–13 лет:</i> 100 мг внутрь в 2 приема. Профилактика и лечение: <i>Подростки старше 13 лет и взрослые:</i> 200 мг/сут внутрь в 2 приема	<i>Предостережение:</i> обладает холинолитическим свойством, может потенцировать другие холинолитики. К побочным эффектам относят сонливость, головокружение, спутанность сознания, гипотензию, задержку мочи. Метаболизируется в печени; при поражении печени или КК ≤ 10 мл/мин дозу препарата снижают в 2 раза
Трифлуридин Viroptic. Глазные капли: 1%	Лечение кератита, вызванного ВПГ. <i>Дети и взрослые:</i> по 1 капле в пораженный(ые) глаз(а) каждые 2 ч днем и на ночь в течение не более 21 дня	<i>Предостережение:</i> местное раздражение, зуд, отек век
Фамциклоvir Famvir. Таблетки: 500 мг	Пролечкарство для приема внутрь, которое используется для лечения острого опоясывающего лишая. Данные об использовании у детей ограничены. <i>Взрослые:</i> 500 мг внутрь каждые 8 ч в течение 7 дней	<i>Предостережение:</i> головная боль, головокружение, тошнота; необходимо снижение дозы при почечной недостаточности. При назначении после еды снижается скорость всасывания, но не биодоступность
Фоскарнет Foscavir. Раствор для инъекций	Лечение ЦМВ-инфекции, ретинита, инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванной устойчивым к ацикловиру ВПГ, а также опоясывающего лишая. Цитомегаловирусный ретинит: внутривенная инфузия со скоростью 60 мг/кг/ч. <i>Дети и взрослые:</i> индукционная терапия — 180 мг/кг/сут в 3 приема в/в; поддерживающая терапия — 90–120 мг/кг/сут 1 раз в день в/в. Инфекция, вызванная устойчивым к ацикловиру ВПГ: <i>Дети и взрослые:</i> 120 мг/кг/сут в 2–3 приема	<i>Предостережение:</i> гипертензия, головокружение, судороги, снижение уровня электролитов (кальция, магния, калия), осложнения со стороны мочеполовых путей, бронхоспазм, нефротоксичность. При поражении почек дозу снижают. Концентрация раствора для в/в введения в периферические вены составляет 12 мг/мл, в центральные вены — 24 мг/мл

Таблица 144.6

Антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Абакавир Ziagen. Таблетки: 300 мг. Раствор для приема внутрь: 20 мг/мл	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, применяется для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1. <i>Дети старше 3 мес. с массой тела < 50 кг:</i> по 8 мг/кг 2 раза в день (используют раствор для приема внутрь). <i>Дети с массой тела > 50 кг:</i> по 20 мг/кг 2 раза в день или по 15 мг/кг каждые 8 ч (используют таблетки). <i>Взрослые:</i> по 300 мг 2 раза в день	<i>Предостережение:</i> тошнота и рвота — у 15 % пациентов, диарея — у 5–10 % пациентов; аллергические реакции — в течение первых 6 нед. терапии
Ампренавив Agenerase. Капсулы: 50, 150 мг. Раствор для приема внутрь: 15 мг/мл	Ингибитор протеазы для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1. <i>Дети 4–12 лет или с массой тела < 50 кг:</i> по 20 мг/кг 2 раза в день или 15 мг/кг 3 раза в день (максимальная суточная доза — 2400 мг) в виде капсул; или по 22,5 мг/кг 2 раза в день либо 17 мг/кг 3 раза в день в виде раствора для приема внутрь. <i>Подростки 13–16 лет и с массой тела > 50 кг:</i> по 1200 мг 2 раза в день. <i>Взрослые:</i> по 1200 мг 2 раза в день. При умеренном или выраженном поражении печени дозу снижают	<i>Предостережение:</i> может обострять течение сахарного диабета или провоцировать развитие этого заболевания впервые. Более чем у 3 % пациентов отмечаются тошнота, рвота, диарея, сыпь и нарушения вкуса. Препарат содержит достаточно большую дозу витамина Е.

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
		<p><i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибирует печеночные ферменты CYP3A4 и может приводить к достижению токсических концентраций варфарина, противосудорожных средств, антагонистов кальция, блокаторов кальциевых каналов и т. д. Ампренавир преимущественно метаболизируется ферментами цитохрома P450, поэтому назначение ингибиторов и индукторов этих ферментов существенно влияет на метаболизм ампренавира</p>
<p>Диданозин Videx, DDL. Жевательные таблетки с буферными добавками: 25, 50, 100, 150 мг. Порошок с буферными добавками в пакетах: 100, 167, 250 мг. Капсулы длительного действия: 125, 200, 250, 400 мг</p>	<p>Структурный аналог пуринов — внутриклеточный метаболит, ингибирует обратную транскриптазу <i>Младенцы до 90 дней:</i> 100 мг/м²/сут внутрь в 2 приема. <i>Дети:</i> 180–300 мг/м²/сут внутрь в 2 приема. <i>Подростки (старше 13 лет) и взрослые с массой тела < 60 кг:</i> по 125 мг внутрь 2 раза в день (буферный раствор для приема внутрь — по 167 мг внутрь 2 раза в день). <i>Масса тела > 60 кг:</i> по 200 мг внутрь 2 раза в день (буферный раствор для приема внутрь — по 250 мг 2 раза в день внутрь). Назначают натощак, за 1 ч до или 2 ч после еды</p>	<p><i>Предостережение:</i> головная боль (около 30 % пациентов), диарея, панкреатит, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, поражение печени. Выводится почками. Прием пищи снижает биодоступность препарата на 50 %. Раствор, полученный после растворения таблеток в воде, стабилен в течение 1 ч (при растворении в буферном растворе — 4 ч). <i>Лекарственное взаимодействие:</i> антациды и блокаторы желудочной секреции могут повышать биодоступность препарата; диданозин, вероятно, снижает всасывание ципрофлоксацина, ганцикловира, кетоконазола, итраконазола</p>
<p>Зальцитабин Hivid, ddc. Таблетки: 0,375, 0,75 мг</p>	<p>Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Дозы у новорожденных, детей грудного и старшего возраста окончательно не установлены. <i>Дети:</i> по 0,01 мг/кг внутрь каждые 8 ч. <i>Подростки и взрослые:</i> по 0,75 мг внутрь каждые 8 ч. Препарат лучше принимать за 1 ч до или 2 ч после еды</p>	<p><i>Предостережение:</i> зависящая от дозы и носящая кумулятивный характер периферическая невропатия, панкреатит. Угнетение функций сердца, лактацидоз, угнетение костного мозга, гепатит, желтуха, сыпь. Преимущественное выведение почками. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> антациды, содержащие соли кальция и магния, и метоклопрамид могут снижать всасывание препарата; возможно взаимодействие с другими препаратами, приводящими к развитию периферической невропатии (например, дисплатии, препараты золота, изониазид)</p>
<p>Зидовудин Retrovir, AZT, ZDV. Капсулы: 100 мг. Таблетки: 300 мг. Сироп: 50 мг/5 мл. Раствор для инъекций</p>	<p>Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Дозы у новорожденных, детей грудного и старшего возраста окончательно не установлены. <i>Новорожденные:</i> 8 мг/кг/сут в 4 приема внутрь; 6 мг/кг/сут в 4 приема в/в. <i>Дети 6 нед. — 12 лет:</i> 480 мг/м²/сут в 3 приема внутрь; 360 мг/м²/сут в 4 приема в/в; непрерывная в/в инфузия со скоростью 20 мг/м²/ч. <i>Дети > 12 лет и взрослые:</i> по 200 мг каждые 8 ч внутрь или 300 мг каждые 12 ч внутрь; по 1–2 мг/кг каждые 4 ч в/в</p>	<p><i>Предостережение:</i> головная боль, судороги, лактацидоз, диарея, угнетение костного мозга, холестатический гепатит, сыпь. Преимущественное выведение почками. Вводят в/в в течение 1 ч; итоговая концентрация составляет 4 мг/мл. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> рифампин может повышать метаболизм зидовудина. Циметидин, флуконазол и вальпроевая кислота могут угнетать его метаболизм</p>
<p>Индинавир Crixivan. Капсулы: 100, 200, 333, 400 мг</p>	<p>Ингибитор протеаз, применяя в комбинации с аналогами нуклеозидов и другими ингибиторами протеаз. Дозы препарата у новорожденных и детей до конца не изучены. <i>Дети:</i> 1500 мг/м²/сут внутрь в 3 приема (максимальная однократная доза — 800 мг). <i>Взрослые:</i> 2400 мг/сут внутрь в 3 приема. Химиопрофилактика при высоком риске контакта с возбудителем: назначают в комбинации с зидовудинном и ламивудинном натощак, за 1 ч до или 2 ч после еды</p>	<p><i>Предостережение:</i> мочекаменная болезнь, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, сахарный диабет. При легком или умеренном поражении печени дозу снизить примерно на 25 %. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> диданозин повышает всасывание индинавира; рифампин снижает уровень индинавира; кетоконазол, ритонавир и другие ингибиторы протеаз снижают метаболизм индинавира. Препарат не назначают одновременно с астемизолом, цизапридом, терфенадином</p>

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
<p>Ламивудин EpiVir, ЗТС. Таблетки: 150 мг. Раствор: 5 мг/мл, 10 мг/мл</p>	<p>Ингибитор обратной транскриптазы, применяется в комбинации с зидовудином и/или другими препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Дозы препарата у новорожденных и детей до конца не изучены. <i>Младенцы, дети и подростки:</i> 8 мг/кг/сут внутрь в 2 приема (максимальная доза — 300 мг). <i>Взрослые:</i> 300 мг/сут внутрь в 2 приема. Схема химиопрофилактики после контакта с возбудителем медицинского персонала: ламивудин (по 150 мг внутрь 2 раза в день) + зидовудин (по 200 мг внутрь каждые 8 ч) + индинавир (по 800 мг внутрь каждые 8 ч)</p>	<p><i>Предостережение:</i> головная боль, психомоторные расстройства, тошнота, затрудненные кормления, боль в животе, панкреатит, нейтропения, боль в мышцах, костях и суставах. При КК < 30 мл/мин дозу препарата снижают. Препарат можно принимать после еды или натощак. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> триметоприм/сульфаметоксазол может повышать уровень ламивудина</p>
<p>Невирапин Viramune. Таблетки: 200 мг. Суспензия: 50 мг/5 мл</p>	<p>Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, специфичен в отношении транскриптазы ВИЧ-1 (но не ВИЧ-2) и ДНК-полимеразы человека. Дозы препарата у новорожденных и детей до конца не изучены. <i>Новорожденные:</i> 5 мг/кг/сут внутрь в течение 14 дней, затем 240 мг/м²/сут в 2 приема внутрь в течение 14 дней, далее 400 мг/м²/сут в 2 приема внутрь. <i>Дети:</i> 240 мг/м²/сут внутрь в 2 приема в течение 14 дней; при хорошей переносимости дозу увеличивают до максимальной 400 мг/м²/сут в 2 приема внутрь или 400 мг/сут. <i>Подростки и взрослые:</i> 200 мг внутрь ежедневно на протяжении 14 дней; при хорошей переносимости по 200 мг каждые 12 ч</p>	<p><i>Предостережение:</i> тяжелая сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, головная боль, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов. Можно назначать после еды или натощак. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> невирапин стимулирует активность изофермента 3А цитохрома P450 в печени и снижает концентрацию индинавира, саквинавира. Рифампин снижает сывороточную концентрацию невирапина. Циметидин и макролиды блокируют метаболизм невирапина</p>
<p>Нельфинавир Virasert. Таблетки: 250 мг. Суспензия: 250 мг/5 г порошка</p>	<p>Ингибитор протеазы, применяется в качестве монотерапии, предпочтительно в комбинации с аналогами нуклеозидов и другими ингибиторами протеазы. Дозы препарата у новорожденных и детей до конца не изучены. <i>Новорожденные:</i> 30 мг/кг/сут внутрь в 3 приема (идет изучение данной схемы). <i>Дети и подростки:</i> 60–135 мг/кг/сут в 3 приема внутрь. <i>Взрослые:</i> по 750 мг внутрь каждые 8 ч или 1250 мг внутрь 2 раза в день. Для улучшения всасывания и назначают вместе с пищей, следует избегать приема кислой пищи или напитков (например, апельсинового сока). Таблетки можно растворить в воде и применять в виде раствора</p>	<p><i>Предостережение:</i> много побочных эффектов, включая гипертензию, головную боль, головокружение, диарею, анемию, лейкопению, гепатит, ирит, одышку, потливость. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> рифампин, фенбарбитал, карбамазепин снижают уровень препарата; кетоконазол, ритонавир, индинавир и другие ингибиторы протеаз угнетают метаболизм нельфинавира. Нельфинавир ингибирует активность изофермента CYP3A4. Не назначают одновременно с астемизолом, цизапридом, терфенадином. Может взаимодействовать с оральными контрацептивами</p>
<p>Ритонавир Norvir. Капсулы: 100 мг. Раствор для приема внутрь: 80 мг/мл</p>	<p>Ингибитор протеаз, часто эффективен против вирусов, устойчивых к саквинавиру и зидовудину; штаммы, устойчивые к ритонавиру, часто имеют перекрестную устойчивость к другим препаратам. <i>Дети:</i> 400 мг/м²/сут внутрь в 2 приема; дозу увеличивают на 50 мг/м² на прием до 800 мг/м²/сут внутрь каждые 12 ч. <i>Подростки и взрослые:</i> по 400–600 мг внутрь каждые 12 ч. Препарат назначают после еды для повышения его биодоступности</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> головная боль, тошнота, извращение вкуса, панкреатит, повышение уровня липидов и активности печеночных ферментов в сыворотке крови, гипогликемия, сыпь. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> ритонавир является субстратом и обладает высоким сродством к различным изоферментам цитохрома P450 печени, что может привести к разнообразным значимым лекарственным взаимодействиям (например, с ингибиторами протеазы, противоаритмическими препаратами, антидепрессантами, цизапридом). На метаболизм ритонавира влияют: индукторы и ингибиторы ферментов</p>
<p>Саквинавир Invirase, плотные желатиновые капсулы. Капсулы с саквинавира мезилатом: 200 мг. Желатиновые капсулы с жидким содержимым (Fortovase): 200 мг</p>	<p>Ингибитор протеаз. Дозы у новорожденных, детей грудного и старшего возраста окончательно не установлены. <i>Дети ≥ 16 лет:</i> желатиновые капсулы с жидким содержимым (фортоваза) — по 1200 мг каждые 8 ч внутрь, плотные желатиновые капсулы (инвираса, саквинавира мезилат) — по 600 мг каждые 8 ч внутрь. Назначенные после пищи, богатой жирами, увеличивает биодоступность. Кроме того, биодоступность повышается при одновременном употреблении грейпфрутового сока</p>	<p><i>Побочные эффекты:</i> фотосенсибилизация, изменения АД, спутанность сознания, атаксия, тошнота, повышение активности печеночных ферментов, сыпь, угнетение костного мозга, кровотечения. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> рифампин, фенбарбитал, карбамазепин снижают сывороточный уровень саквинавира; саквинавир может угнетать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Производные нмидазола (например, кетоконазол), макролиды, индинавир и ритонавир могут повышать уровень саквинавира</p>

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Ставудин Zerit, d4T. Капсулы: 15, 20, 30, 40 мг. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Дозы у новорожденных, детей грудного и старшего возраста окончательно не установлены. <i>Дети с массой тела < 30 кг:</i> 2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. <i>Подростки и взрослые:</i> масса тела 30–60 кг — по 30 мг внутрь каждые 12 ч; масса тела >60 кг — по 40 мг внутрь каждые 12 ч	Предостережение: периферическая невропатия, головная боль, тошнота, панкреатит, повышение активности печеночных ферментов, сыпь. Преимущественное выведение почками. Лекарственное взаимодействие: другие препараты, которые приводят к развитию периферической невропатии (например, цисплатин, препараты золота, изониазид)
Эфавиренц Sustiva. Капсулы: 50, 100, 200 мг	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, применяется в комбинации с другими препаратами для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1. <i>Подростки и взрослые:</i> 600 мг/сут на ночь. <i>Дети старше 3 лет:</i> масса тела 10–15 кг — 200 мг; масса тела 15–20 кг — 250 мг; масса тела 20–25 кг — 300 мг; масса тела — 25–32,5 кг — 350 мг; масса тела 32,5–40 кг — 400 мг; масса тела > 40 кг — 600 мг (все дозы назначают 1 раз в день). Препарат не назначают с жирной пищей, так как его абсорбция увеличивается на 50%, можно применять после обычной еды или натощак	Предостережение: комбинация с нельфинавиром вызывает сыпь у 40 % детей. Вызывает тяжелые неврологические и психические нарушения, включая депрессию, особенно при наличии в анамнезе психического заболевания или наркомании. Известны случаи ложноположительных результатов тестов на каннабиноиды, однако информативность подтверждающих тестов не меняется. Лекарственное взаимодействие: препарат стимулирует печеночные ферменты CYP3A4 и может повышать клиренс препаратов, метаболизируемых с помощью этого изофермента (например, варфарина или этнилэстрадиола), а также некоторых других препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Препараты, повышающие активность CYP3A4 (например, фенобарбитал, рифампин, рифабутин) повышают клиренс эфавиренца. Препарат также ингибирует изофермент в CYP2C9 и CYP2C19

Таблица 144.7

Антипаразитарные средства

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Атоваквон Мероп. Суспензия: 750 мг/5 мл	Альтернативный препарат для лечения пневмоцистной пневмонии, вызванной <i>P. carinii</i> , легкой и средней степени тяжести при непереносимости триметоприм/сульфаметоксазола. Опыт применения у детей ограничен. Лечение пневмоцистной пневмонии: <i>Дети < 13 лет:</i> ограниченные данные, 40 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. <i>Подростки и взрослые:</i> 750 мг в 2 приема внутрь. Профилактика пневмоцистной пневмонии: <i>Дети < 13 лет:</i> ограниченные данные, 40 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. <i>Подростки и взрослые:</i> 1500 мг внутрь 1 раз в сутки. Профилактика токсоплазмоза: <i>Подростки и взрослые:</i> 1500 мг внутрь 1 раз в сутки. Препарат назначают после еды	Предостережение: головокружение, лихорадка, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения. Назначение после еды повышает всасывание препарата. Лекарственное взаимодействие: рифампин может снижать уровень атоваквона
Линдан Kwell, Scabene. Лосьон: 1%. Шампунь: 1%	Местное лечение чесотки, педикулеза волосистой части головы и лобкового педикулеза. Чесотка: наносят тонким слоем на пораженную область, смывают через 6–8 ч у детей и через 18–24 ч у взрослых. Педикулез: наносят достаточное количество шампуня (15–30 мл), намыливают пораженную область и оставляют на 5 мин, затем смывают большим количеством воды и расчесывают	Предостережение: всасывание через кожу может усилить судороги, головокружение, проявления гепатита, патологию крови. Не наносить на эрозии, воспаленную кожу, избегать контакта с глазами и слизистыми оболочками

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Мебендазол Vermox, международное название. Жевательные таблетки: 100 мг	Лечение аскаридоза, анкилостомоза, энтеробиоза, трихоцефалеза. <i>Дети и взрослые:</i> Энтеробиоз: 100 мг внутрь однократно; можно повторить через 2 нед. Анкилостомоз/аскаридоз/трихоцефалез: по 100 мг внутрь каждые 12 ч в течение 3 последовательных дней; 2-й курс при необходимости проводят через 3–4 нед. Капилляриоз: по 200 мг внутрь каждые 12 ч в течение 3 нед.	<i>Предостережение:</i> очень хорошо переносится; возможны головокружение, тошнота, сыпь, лейкопения, проходящее повышение активности печеночных ферментов. Назначение после еды усиливает всасывание препарата. Таблетки можно разжевать или глотать целиком
Метронидазол Flagyl, Metro-IV, международное название. Гель для местного применения, вагинальный гель. Таблетки: 250, 500 мг. Раствор для инъекций	Применяют для лечения анаэробных и протозойных инфекций, особенно амебиаза, лямблиоза, трихомониоза. Амебиаз: <i>Дети:</i> 35–50 мг/кг/сут внутрь в 3 приема. <i>Взрослые:</i> по 500–750 мг внутрь каждые 8 ч. Другие паразитарные инфекции: <i>Дети:</i> 15–20 мг/кг/сут внутрь в 3 приема. <i>Взрослые:</i> по 250 мг каждые 8 ч либо 2 г однократно	<i>Предостережение:</i> головокружение, судороги, металлический привкус во рту, тошнота, антабусная реакция с алкоголем. В/в вводят медленно, в течение 30–60 мин. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> карбамазепин, рифампин, фенобарбитал могут усиливать метаболизм метронидазола. Может повышать уровень варфарина, феититоина, препаратов лития
Никлосамид Niclocide. Жевательные таблетки: 500 мг	Препарат для лечения инфекции, вызванной цестодами (ленточными червями) — бычьим цепнем (тениаринхоз), широким лентецом (дифиллоботриоз), огуречным (дипилидоз) и карликовым (гименолепидоз) цепнем. Препарат активен только против кишечных цестод. Тениаринхоз и дифиллоботриоз: <i>Дети:</i> 40 мг/кг внутрь однократно (максимальная доза — 2 г). <i>Взрослые:</i> 2 г внутрь однократно. Можно повторить через 7 дней. Гименолепидоз: <i>Дети:</i> 40 мг/кг ежедневно внутрь в течение 7 дней (максимальная суточная доза — 2 г). <i>Взрослые:</i> 2 г ежедневно внутрь в течение 7 дней	<i>Предостережение:</i> головокружение, головная боль, сыпь, алопеция, боль в животе, тошнота. Следует полностью разжевать таблетки. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> индукторы печеночных ферментов (например, карбамазепин, рифампин, фенобарбитал) могут усиливать метаболизм препарата
Пентамидина изетионат Pentam, Nebupent. Аэрозоль, раствор для инъекций	Препарат для лечения и профилактики пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i> ; обычно применяется у пациентов с непереносимостью триметоприм/сульфаметоксазола. Лечение пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i> : <i>Дети старше 4 мес. и взрослые:</i> 4 мг/кг/сут в/м или в/в в течение 14–21 день. Профилактика пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i> : <i>Дети и взрослые:</i> по 4 мг/кг в/м, в/в каждые 2–4 нед. Аэрозоль 1 раз в месяц с помощью распылителя ингаляционных растворов Respigard II: <i>Младенцы:</i> дозу рассчитывают по формуле: 2,27 мг/кг пентамидина × мощность распылителя (л/мин) × масса тела пациента (кг) / вентиляция альвеол (л/мин). <i>Дети > 5 лет:</i> по 300 мг каждые 4 нед. <i>Взрослые:</i> 300 мг каждые 4 нед.	<i>Предостережение:</i> гипотензия, тахикардия, головокружение, гипогликемия, тошнота, угнетение костного мозга, боль в месте инъекции, нефротоксичность, раздражение дыхательных путей, кашель, бронхоспазм при назначении аэрозоля. При патологии почек дозу снижают. Предпочтительно в/в введение препарата. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> другие нефротоксичные препараты (например, аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В, циклоспорин)
Перметрин Elimite, Nix. Крем: 5%. Крем-ополаскиватель: 1%	Местное лечение чесотки, педикулеза, фтириоза (лобкового педикулеза). Педикулез: <i>Дети и взрослые:</i> вымыть волосы, а затем нанести на них крем-ополаскиватель и оставить на 10 мин. После этого волосы еще раз тщательно промыть и расчесать. Можно повторить через 7 дней. Чесотка: <i>Дети и взрослые:</i> нанести и оставить на 8–16 ч, затем смыть водой	<i>Предостережение:</i> всасывание с кожей маловероятно. Не наносить на эрозии и воспаленную кожу, избегать контакта с глазами и слизистыми оболочками. Возможна сыпь
Пиперазин цитрат Vermizine, международное название. Таблетки: 250 мг	Альтернативное лечение энтеробиоза и аскаридоза. Энтеробиоз: <i>Дети и взрослые:</i> 65 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день в течение 7 дней; курс можно повторить через 7 дней. Аскаридоз: <i>Дети и взрослые:</i> 15 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день в течение 2 дней (максимальная доза — 3,5 г/сут); курс можно повторить через 7 дней	<i>Побочные эффекты:</i> нефротоксичность, головокружение, судороги, тремор, зрительные нарушения, аллергические реакции

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
Пирантела пальмоат Antiminth; Pin-Rid. Капсулы: 180 мг. Жидкость для приема внутрь: 50, 144 мг/мл. Суспензия: 50 мг/мл	Лечение аскаридоза, анкилостомоза, энтеробиоза, трихостронгилеза. <i>Дети и взрослые:</i> Аскаридоз, энтеробиоз, трихостронгилез: 100 мг внутрь однократно; можно повторить через 2 нед. Аскаридоз, анкилостомоз или трихоцефалез: 11 мг/кг внутрь однократно (максимальная доза — 1 г); можно повторить через 2 нед. Анкилостомоз: 11 мг/кг внутрь 1 раз в день в течение 3 последовательных дней (максимальная доза — 1 г/сут)	<i>Побочные эффекты:</i> сыпь, повышение активности печеночных ферментов, схваткообразная боль в животе, головокружение, головная боль. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> возможный антагонизм с производными пиперазина
Пириметамин Daqarim. Таблетки: 25 мг	Препарат применяется для профилактики, а в комбинации с другими препаратами — для лечения малярии, в комбинации с сульфаниламидами — для лечения токсоплазмоза, в комбинации с дапсоном — для профилактики инфекции, вызванной <i>P. carinii</i> , на фоне ВИЧ-инфекции. Профилактика малярии: начинают за 2 нед. до поездки в эндемичный регион. Применение при малярии сокращается из-за растущей устойчивости возбудителя и развития побочных эффектов. <i>Дети:</i> 0,5 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная доза — 25 мг). Малярия, устойчивая к хлорохину (в сочетании с хинином и сульфаниламидами). Токсоплазмоз (в сочетании с сульфадиазином): <i>Дети:</i> 2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема в течение 2–3 дней, затем 1 мг/кг/сут внутрь ежедневно в сочетании с сульфадиазином в течение 6 мес., затем 1 мг/кг/сут внутрь 3 раза в неделю (максимальная суточная доза — 25 мг/сут). <i>Взрослые:</i> 50–75 мг + 1–4 г сульфадиазина внутрь 3 раза в неделю. Профилактика токсоплазмоза: <i>Дети > 1 мес.:</i> 1 мг/кг/сут внутрь ежедневно + дапсон. <i>Подростки и взрослые:</i> 50 мг внутрь 1 раз в неделю + дапсон. Профилактика пневмоцистной пневмонии: <i>Подростки и взрослые:</i> 50–75 мг внутрь 1 раз в неделю + дапсон	<i>Предостережение:</i> для профилактики токсических проявлений со стороны системы крови лечение сочетают с назначением кальция фолината (в дозе 5–10 мг/кг 3 раза в неделю); возможны судороги, головная боль, фотосенсибилизация, сыпь, недостаточность фолиевой кислоты, угнетение костного мозга, тремор. Таблетки можно размельчить перед приемом для приготовления суспензии
Празиквантел Таблетки: 600 мг	Препарат эффективен на всех стадиях лейшманиоза, при различных цестодозах и трематодозах. Шистосомоз: <i>Дети и взрослые:</i> по 20 мг/кг внутрь каждые 8 ч в течение 1 дня. Может быть эффективен и в более низких дозах (20 мг/кг внутрь каждые 12 ч в течение 1 дня). Прочие трематодозы: <i>Дети и взрослые:</i> 75 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 1–2 дней. Цестодозы: <i>Дети и взрослые:</i> 5–10 мг/кг однократно	<i>Побочные эффекты:</i> угнетение ЦНС, головокружение, лихорадка, сыпь, боль в животе, эозинофилия. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> алкоголь может усилить угнетение ЦНС
Примахина фосфат Таблетки: 26 мг (эквивалентно 15 мг примахина в виде основания)	Препарат применяют для профилактики и лечения малярии. Дозу рассчитывают эквивалентно примахину в виде основания. <i>Дети:</i> 0,3 мг основания/кг/сут внутрь 1 раз в день в течение 14 дней (максимальная суточная доза — 15 мг). <i>Взрослые:</i> 15 мг внутрь 1 раз в день в течение 14 дней	<i>Предостережение:</i> зуд, дискомфорт в животе, анемия, метгемоглобинемия. С осторожностью применять у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или НАДН-метгемоглобинредуктазы
Фуразолидон Фугохепе. Таблетки: 100 мг. Суспензия: 50 мг/15 мл	Препарат применяют при лечении диарей и энтерита, вызванного простейшими. <i>Дети > 1 мес.:</i> 5–9 мг/кг/сут внутрь в 4 приема (максимальная суточная доза — 400 мг). <i>Взрослые:</i> по 100 мг внутрь каждые 6 ч	<i>Предостережение:</i> может вызвать гемолитическую анемию у новорожденных в возрасте до 1 мес.; возможно развитие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипотензии, тошноты, рвоты, гипогликемии, аллергических реакций, легочной инфильтрации. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> ингибиторы MAO, антабусная реакция с алкоголем

Препарат (торговые названия, форма выпуска)	Показания (механизм действия) и дозы	Комментарий
<p>Хинин Quinapm, международное название. Капсулы: 65, 200, 300, 325 мг. Таблетки: 162,5, 260 мг</p>	<p>Противомалярийный препарат с ограниченной эффективностью из-за широкого развития устойчивости. Малярия с устойчивостью к хлорохину: <i>Дети:</i> 30 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 3–7 дней вместе с другим противомалярийным препаратом. <i>Взрослые:</i> по 650 мг внутрь каждые 8 ч в течение 3–7 дней вместе с другим противомалярийным препаратом</p>	<p><i>Предостережение:</i> может вызывать гемолиз, обусловленный недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, приливы, тахикардию, лихорадку, головную боль, сыпь, тошноту, шум в ушах, а также симптомы отравления хинином. <i>Лекарственное взаимодействие:</i> влияет на распределение дигоксина; антациды, содержащие алюминий, снижают всасывание препарата</p>
<p>Хлорохина фосфат Agalen, международное название. Таблетки: 250 мг (эквивалентно 150 мг хлорохина в виде основания) и 500 мг (эквивалентно 300 мг хлорохина в виде основания). Раствор для инъекций</p>	<p>Препарат применяют для лечения малярии и внекишечного амебиаза. Дозы препарата рассчитывают на хлорохин в виде основания. Профилактика малярии: <i>Дети:</i> 5 мг/кг/нед. внутрь (максимально — 300 мг/прием). <i>Взрослые:</i> 300 мг/нед. внутрь. Лечение острой малярии: <i>Дети:</i> начальная доза — 10 мг/кг внутрь (максимальная доза — 600 мг); через 6 ч назначают 5 мг/кг, а затем 5 мг/кг внутрь 1 раз в день в течение 2 дней. При в/м введении начальная доза составляет 5 мг/кг, через 6 ч назначают 5 мг/кг (максимальная доза для в/м введения — 10 мг/кг/сут). <i>Взрослые:</i> сначала назначают 600 мг внутрь, через 6 ч — 300 мг, а затем 300 мг внутрь 1 раз в день в течение 2 дней. Внекишечный амебиаз: <i>Дети:</i> 10 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–3 нед. (максимальная суточная доза — 300 мг). <i>Взрослые:</i> 600 мг внутрь 1 раз в день в течение 2 дней, затем 300 мг 1 раз в день в течение 2–3 нед.</p>	<p><i>Предостережение:</i> гипотензия, головная боль, спутанность сознания, психоз, периферическая невропатия, патология крови, ретинопатия, шум в ушах. Назначение после еды позволяет ограничить желудочно-кишечные расстройства. Таблетки можно растворять в воде и добавлять ароматизаторы и подсластители (вишня или шоколад), чтобы скрыть горький вкус</p>

Глава 145

Фитотерапия

Кэти Дж. Кемпер (Kathi J. Kemper),
Пола Гардинер (Paula Gardiner)

Лекарственные растения и пищевые добавки — одни из самых распространенных вариантов альтернативного метода лечения у детей и подростков. Ежегодно в США на эти препараты тратятся миллиарды долларов. Проведенное Научным обществом педиатров Пьюджет-Саунд в конце 90-х годов XX в. исследование показало, что примерно $\frac{1}{3}$ родителей назначает своим детям препараты, содержащие эхинацею, для профилактики и лечения острого респираторного заболевания. В другом исследовании было показано, что 20–30% детей и подростков применяют лекарственные травы и пищевые добавки — креатинин, андростендион, белковые смеси. Эти показатели существенно выше среди детей с хроническими неизлечимыми или рецидивирующими патологическими состояниями, такими как муковисцидоз, рак, артрит, воспалительные заболевания кишечника, рецидивирующий средний отит. Поскольку врачи не всегда обсуждают этот вопрос с пациентами, оказалось, что только 40% больных сообщали своим лечащим врачам об использовании фитопрепаратов и пищевых добавок.

В обществе распространено мнение о безопасности фитопрепаратов, поскольку они имеют природное происхождение. Кроме того, можно нередко столкнуться с суждением о низкой эффективности этих средств, поскольку соответствующие публикации в научных журналах встречаются нечасто. Вместе с тем житейский опыт в данном вопросе может оказаться обманчивым; а фитопрепараты способны подвергать риску не только пациентов, но и людей, которые рекомендуют такое лечение.

Несмотря на то что большинство лекарственных растений действительно более безопасно и дешево по сравнению с остальными лекарственными средствами, фитопрепараты могут вызывать тяжелое отравление. Употребление даже небольшого количества грибов рода *Amanita* может быть причиной тяжелого поражения печени или привести к смертельному исходу. Передозировка других фитопре-

паратов (например, на основе наперстянки, эфедры, мяты) может вызвать тяжелые осложнения, угрожающие жизни. Несмотря на исторические сведения об использовании табака с лечебной и религиозной целью, хроническое применение табака стало ведущей причиной осложнений и смертельных исходов в XX в. Кроме того, несмотря на безвредность однократного приема, длительное использование других лекарственных растений (например, аристолохии, мать-и-мачехи и окопника лекарственного) может вызвать тяжелое поражение печени и почек, а иногда и развитие злокачественного новообразования. По аналогии с другими лекарственными средствами неправильное применение фитопрепаратов может привести к разнообразным токсическим проявлениям. Так, масло лептоспермума метловидного безопасно в случае применения при легких грибковых инфекциях кожи, однако при его нанесении на область, пораженную экземой, возможно раздражение. При приеме масла лептоспермума метловидного внутрь у детей младшего возраста и животных может развиваться кома. Кроме того, люди различаются по своей восприимчивости в отношении побочных эффектов фитопрепаратов. К примеру, при употреблении чеснока одни жалуются лишь на неприятный запах изо рта, тогда как другие — на расстройство ЖКТ. По аналогии применение перечной мяты — широко используемого спазмолитика ЖКТ (мятные конфеты и чай после еды, препараты мяты для снижения неприятных ощущений в ходе колоноскопии) — может у некоторых больных усилить гастроэзофагеальный рефлюкс.

Эффективность фитопрепаратов по сравнению с фармацевтическими средствами гораздо менее постоянна. Вследствие природной варибельности растительные препараты могут содержать различное количество активных ингредиентов; по данным обследования независимой группы потребителей, показано, что различия концентрации активных ингредиентов в некоторых популярных фитопрепаратах достигают 10–1000 раз. На упаковке таких препаратов не должно быть указано точное содержание или концентрация тех или иных ингредиентов. Кроме того, фитопрепараты могут оказаться случайно загрязнены пестицидами, фекалиями животных либо сорными травами. Препараты из развивающихся стран могут случайно или умышленно содержать опасное количество ртути, кадмия, свинца (умышленное добавление тяжелых

металлов может быть основано на ложном представлении об их лечебных свойствах). 30–40% патентованных препаратов в азиатских странах приходится на долю мощных фармакологических средств — анальгетиков, антибиотиков, гипогликемических средств и кортикостероидов; их этикетки не содержат описания на английском языке, и по ним невозможно определить состав.

Даже если фитопрепараты содержат известное количество стандартизованных ингредиентов и используются согласно правилам, они могут привести к серьезному взаимодействию с другими препаратами. Например, зверобой продырявленный ускоряет выведение дигоксина, ингибиторов протеаз, многочисленных антибиотиков, что ведет к необходимости повышения дозы этих препаратов;

Таблица 145.1

Применение лекарственных растений при бронхиальной астме

Лекарственное растение	Проводились ли рандомизированные контролируемые исследования?	Была ли отмечена польза?	Побочные эффекты/лекарственные взаимодействия	Заявленный механизм действия
Кофе/чай	Ни одного исследования за последнее время у детей	Эпидемиологические исследования отмечают меньшее число проявлений у лиц, употребляющих кофе	Тахикардия, бессонница, дрожь, снижение аппетита, возможное взаимодействие с агонистами β -адренорецепторов	Метилксантины повышают содержание внутриклеточного цАМФ. Бронходилататор
Шинпи-ту	Исследования у детей не проводились	Да, исторические сведения	Неизвестно. Возможно взаимодействие с блокаторами лейкотриеновых рецепторов	Блокирует 5-липоксигеназу и фосфолипазу A_2
Сайбоку-ту	Проводились у взрослых	Да, снижает дозу кортикостероидов у взрослых	Неизвестно. Возможно, вызывает побочные эффекты кортикостероидов.	Ингибирует 11 β -гидроксилазу (участвует в метаболизме кортикостероидов). Ингибирует фактор активации тромбоцитов
Ма-хуан (трава эфедры)	Да	Да	Токсичность в отношении сердечно-сосудистой системы и ЦНС; известны случаи смертельных исходов, возможно взаимодействие с β -адреномиметиками	Стимулятор β -адренорецепторов. Бронходилататор
Корень солодки	Нет	Несколько случаев свидетельствует о снижении дозы кортикостероидов	Псевдогипоальдостеронизм (синдром Лидлла), гипертензия, периферические отеки, возможное увеличение побочных эффектов кортикостероидов	Ингибирует 11- β -гидроксилазу и метаболизм кортизола
Колеус форсколии	Нет	Несколько случаев у взрослых	Неизвестны	Снижение метаболизма цАМФ
Индийская ипекакуана	Да, у взрослых	Да	Неизвестны	Бронходилататор
Гинкго билоба	Нет	Да, пилотное исследование	Неизвестны	Антагонист фактора, активирующего тромбоциты. Антиоксидант
Лук (<i>Allium сера</i>)	Нет	Данные исследования <i>in vitro</i> и на животных подтверждают возможность применения	Редко аллергические реакции	Блокирует синтез лейкотриенов
Пчелиная пыльца	Нет	Нет	Анафилактический шок	Неизвестен

Таблица 145.2

Наиболее распространенные фитопрепараты седативного действия

Лекарственное растение	Научные исследования	Возможные побочные эффекты или взаимодействия	Доза для взрослых
Ромашка немецкая	В контролируемых исследованиях было показано, что ромашка обладает слабым седативным свойством	Побочные эффекты: аллергические реакции. Беременность и лактация: побочных эффектов при беременности, лактации, а также в детском возрасте отмечено не было. Лекарственные взаимодействия: не отмечены.	Чай: 150 мл кипящей воды на 3 г свежих цветочных головок, настаивать 5–10 мин; принимать 3 раза в день
Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i>)	Исторические сведения, единичные современные данные. Проведены контролируемые исследования с комбинацией хмеля и валерианы, которая улучшала сон	Побочные эффекты: аллергические реакции, раздражение кожи. Беременность и лактация: данные отсутствуют. Лекарственные взаимодействия: увеличивает время сна под действием фенобарбитала	Чай: 0,5–1,0 г высушенного хмеля перед сном, обычно в комбинации с валерианой
Кава-кава (<i>Piper methysticum</i>)	Рандомизированные контролируемые исследования у взрослых показали анксиолитическое действие	Побочные эффекты: сонливость, заторможенность, увеличение времени реакции, синдром отмены; длительное использование может вести к пожелтению, сухости кожи и покраснению глаз. Беременность и лактация: данные отсутствуют. Лекарственные взаимодействия: может усиливать седативный и анксиолитический эффект других трав и препаратов	От 60–120 до 300 мг высушенных корней кава-кава: 1,5–3,0 г/сут дробно
Лаванда (<i>Lavandula</i>)	Экспериментальные исследования, отдельные случаи у взрослых и результаты контролируемых исследований свидетельствуют о противосудорожном и седативном действии	Побочные эффекты: аллергия при местном применении, токсическое действие при высокой дозе, принятой внутрь. Беременность и лактация: издавна противопоказана при беременности, поскольку стимулирует менструацию. Вместе с тем подтвержденных побочных эффектов не отмечено. Лекарственные взаимодействия: может усиливать седативное и противосудорожное действие других препаратов	Ароматерапия при массаже: 1–10 мл эфирного масла можно добавить к 25 мл масла для массажа. Ванна: добавлять 1/4–1/2 чашки сухих цветов лаванды в горячую ванну
Лимонная мята (мелисса)	Экспериментальные исследования на животных свидетельствуют о седативном и снотворном действии. Все рандомизированные контролируемые исследования использовали комбинацию лимонного бальзама/валерианы; в большинстве случаев отмечается улучшение качества сна	Побочные эффекты: возможны аллергические реакции. Беременность и лактация: данных недостаточно; обычно препарат рассматривают как безопасный. Лекарственные взаимодействия: неизвестны	Чай: 2–3 г сухой травы настаивают в кипятке; обычно комбинируют с валерианой или лавандой
Пассифлора (<i>Passiflora alata</i>)	Известны отдельные случаи, а также исторические данные. Чаще всего комбинируют с другими травами, например валерианой	Побочные эффекты: возможны аллергические реакции. Беременность и лактация: данные недостаточно. Лекарственные взаимодействия: неизвестны	Чай: 0,25–1,0 г (около 1 чайной ложки измельченных цветов на чашку воды). Твердый экстракт: 150–300 мг (в твердых капсулах) в день
Валериана (<i>Valeriana officinalis</i>)	Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования у взрослых показали снижение времени засыпания и улучшение качества сна	Побочные эффекты: головная боль, бессонница. Беременность и лактация: данные недостаточно. Лекарственные взаимодействия: увеличивает время сна под действием фенобарбитала	Чай: 2–3 г свежих или сухих корней на чашку воды; 1–3 раза в день. Капсулы: 400 мг перед сном

кроме того, зверобой продырявленный повышает риск серотонинового синдрома у лиц, получающих антидепрессанты. Гинкго билоба повышает риск кровотечения на фоне лечения антикоагулянтами. Корень солодки может усиливать прогнатовоспалительное действие и побочные эффекты глюкокортикоидов. Трава эфедры повышает влияние ряда препаратов (например, сосудосуживающих средств) на сердечно-сосудистую и симпатическую нервную систему.

В США применение фитопрепаратов регламентируется отдельно от других средств. Принятый в 1994 г. закон о статусе и маркировке пищевых добавок позволяет продавать фитопрепараты без предварительной оценки их эффективности и безопасности. Такие препараты могут содержать минимальное количество либо вообще не содержать растительного средства, указанного на упаковке; иногда в их состав входят совсем другие ингредиенты. Инструкции некоторых препаратов содержат сведения о характере воздействия на ту или иную структуру организма, но не включают перечень патологических состояний, при которых их применяют. К примеру, в инструкции может быть указано, что препарат «активирует иммунную систему здорового организма», однако в нем отсутствуют сведения, что его следует применять при простуде. FDA может лишь начать процесс ограничения продаж определенных продуктов после получения сообщений о побочных эффектах. По аналогии с прочими лекарственными средствами побочные эффекты фитопрепаратов следует сообщать в Программу MedWatch при FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>); в противном случае FDA ограничено в своих возможностях по кон-

тролю и борьбе с рисками общественного здоровья, связанными с фитопрепаратами.

Некоторые фитопрепараты способствуют борьбе с распространенными патологическими состояниями детского возраста. Так, одно исследование продемонстрировало, что применение чая, содержащего ромашку, фенхель, вербену, корень солодки и лимонную мяту (мелиссу), в количестве 3–4 унции (85–115 г) в день вызывает гораздо больший эффект по сравнению с чаем плацебо для лечения кишечной колики у детей грудного возраста. Многочисленные исследования подтвердили ранозаживляющее действие препаратов с алоэ для местного применения. Кроме того, доказано противорвотное действие имбиря. Кавакава, готу кола, хмель, лимонная мята (мелисса), лаванда, пассифлора и валериана обладают легким анксиолитическим и/или седативным свойством. Ушные капли на основе лекарственных растений вызывают легкое обезболивающее действие и применяются при среднем отите легкой или средней степени тяжести.

По аналогии с другими лекарственными средствами большинство фитопрепаратов гораздо чаще исследовалось у взрослых, чем у детей. Специалисты в этой области рекомендуют подросткам применять дозы для взрослых людей, детям 7–12 лет — $1/2$ взрослой дозы, детям 3–6 лет — $1/4$. В возрасте 2 лет и младше препараты лекарственных растений следует применять с осторожностью либо вообще их исключить. Применение фитопрепаратов при распространенных заболеваниях и признаки токсического действия некоторых из них описаны в табл. 145.1–145.4; источники дополнительной информации по травам приведены в боксе 145.1.

Таблица 145.3

Применение лекарственных растений при заболеваниях кожи

Действие	Растение/препараты для местного применения
Успокаивающее/смягчающее	Алоэ, календула
Противовоспалительное	Алоэ, ромашка, масло вечерней примулы (внутрь), лимонная мята (мелисса)
Противовирусное	Алоэ, календула, ромашка, лимонная мята (мелисса)
Антибактериальное	Алоэ, календула, ромашка, лаванда, лимонная мята (мелисса), масло лептоспермума метловидного
Противогрибковое	Лаванда, масло лептоспермума метловидного

Таблица 145.4

Растения с возможным токсическим действием

Растение	Токсичные вещества	Обычное применение	Возможные острые побочные эффекты	Лечение передозировки
Аконит (борец аптечный)	Диефирные алколоиды: гилоконитин и аконитин (аконитин повышает проницаемость мембраны для ионов натрия и замедляет реполяризацию, что ведет к параличу нервов)	Невралгия лицевого нерва и ишиалгия. Головная боль и мигрень. Боль при ревматизме, артрите, подагре. Сухой фибринозный перикардит	Тошнота, рвота, гиперсаливация. Нервная система: парестезии, мышечная слабость, головокружение, атаксия, судороги, кома. Сердце: брадикардия, гипотензия, нарушения ритма	Симптоматическая терапия. Антитела к дигоксину, за исключением тех случаев, когда данные анамнеза исключают применение сердечных гликозидов. Илеакауана в данном случае противопоказана. Назначают активированный уголь, промывают желудок. Следует избегать назначения противоритмических препаратов I типа
Artemisia absinthium (полынь горькая)	Нейротоксины — туджон и изотуджон	Анорексия. Диспепсия. Заболевания печени и желчных путей	Беспокойство, головокружение, тремор, возбуждение и судороги, головная боль. Рвота, схваткообразная боль в желудке и кишечнике	Симптоматическая терапия. Бензодиазепины
Atropa belladonna (красавка)	Алкалоиды: гиосциамин (L-изомер атропина)	Жалобы со стороны ЖКТ. Сердечная недостаточность и аритмии. Бронхиальная астма	Рабдомиолиз и почечная недостаточность. Холинолитический синдром: тахикардия, гипертермия, мидриаз, задержка мочи и нарушение моторики кишки, беспокойство. Угнетение сознания и дыхания	Промывание желудка. После консультации с токсикологом назначают физостигмин. При гипертермии выше 38,5 °С — физическое охлаждение. Бензодиазепины. Регидратация (включая инфузионную терапию)
Digitalis purpurea (наперстянка)	Гликозиды, действующие на сердце: гликозид красавки, дигитоксин, дигоксин	Язвенная болезнь, фурункул, головная боль, абсцесс, паралич, сердечная недостаточность	Тошнота и рвота, головная боль, потеря аппетита. Нарушения сердечного ритма. ЦНС: угнетение сознания, зрительные нарушения, депрессия, психоз, галлюцинации	Симптоматическая терапия. Промывание желудка. Активированный уголь
Ephedra sinica (эфедра, махуан). Распространенные названия: хвойник, мексиканский чай, пустынная трава	Алкалоиды: эфедрин, псевдоэфедрин (стимулирует адренорецепторы и ЦНС)	Противоотечный препарат при острой респираторной инфекции. Бронхиальная астма. Снижение массы тела. Стимулятор	Сердечно-сосудистая система: гипертензия, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, аритмии. ЦНС: головокружение, беспокойство, страх, головная боль, галлюцинации, тремор, судороги, психоз, инсульт. Тошнота и рвота. Противопоказан при сахарном диабете и гипертензии, закрытоугольной форме глаукомы, беспокойстве, аденоме предстательной железы, заболеваниях щитовидной железы, феохромоцитоме	Активированный уголь. Бензодиазепины как противосудорожное и седативное средство. Вазодилататоры при гипертензии. Лидокаин и β-блокаторы при аритмиях. При гипертермии выше 38,5 °С — физическое охлаждение. Регидратация (включая инфузионную терапию)

Продолжение табл. 145.4

Растение	Токсичные вещества	Обычное применение	Возможные острые побочные эффекты	Лечение передозировки
<i>Lobelia inflata</i> (лобелия)	Пиперидиновый алкалоид: L-лобелин (стимулятор никотиновых рецепторов)	Отхаркивающее средство. Бронхиальная астма. Спазмолитик. Средство для стимуляции рвоты. Улучшает самочувствие, ясность мышления	ЖКТ: тошнота и рвота, боль в животе, диарея. ЦНС: беспокойство и головная боль, головокружение, тремор, судороги, парестезии, эйфория. Сердечно-сосудистая система: аритмии, брадикардия, преходящее повышение АД. Снижение частоты дыхания. При передозировке лобелин может вызвать гипотензию. Потливость, фисцикуляции и мышечная слабость, тремор, угнетение дыхания. Дерматит	Симптоматическая терапия. Промывание желудка. Активированный уголь. Бензодиазепины
<i>Mentha pulegium</i> (мята болотная)	Масло мяты болотной обладает гепатотоксическим действием. Правильное назначение препарата из листьев мяты болотной не приводит к острому отравлению. Вместе с тем применение данного препарата не рекомендуют из-за гепатотоксичности	Репеллент против насекомых. Заболевания дыхательной системы. Заболевания ЖКТ. Стимуляция менструации. Прерывание беременности. Заживление ран. Подagra	Маточные сокращения. ЖКТ: тошнота, рвота, боль в животе, гепатит. ЦНС: делирий, головокружение, судороги, паралич, энцефалопатия, кома. Почечная недостаточность и гипертензия. Шок и ДВС-синдром. Противопоказан при беременности	Симптоматическая терапия Ацетилцистеин
<i>Pausinystalia yohimbe</i> (йохимбе)	Индольные алкалоиды йохимбе: антагонисты α_1 -адренорецепторов	Сексуальные расстройства. Утомляемость. Улучшение функции мышц	Побочные эффекты: головокружение, головная боль, беспокойство, гипертензия, тошнота, понос, сыпь, бессонница, тахикардия, тремор, рвота, галлюцинации, нервозность, парестезии гипотермия, гиперсаливация, мидриаз, диарея, сердцебиение, тахикардия. Противопоказан при заболеваниях печени и почек	Промывание желудка Активированный уголь Противоаритмические препараты. Регидратация (включая инфузионную терапию)
<i>Phytolacca americana</i> (фитолакка американская)	Тритерпеновые сапонины (раздражают слизистые оболочки). Лектины (обладают токсическим действием)	Противовоспалительное действие. Лечение артритов, рака. Средство для стимуляции рвоты и слабительное средство. Ревматизм	Головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея, тахикардия, геморрагический гастрит, гипотензия, лимфоцитоз, головная боль, угнетение дыхания, судороги	Коррекция водно-электролитного баланса, промывание желудка, назначение активированного угля. Не следует вызывать рвоту у пациентов с признаками передозировки
<i>Stramonium folium</i> (дурман)	Алкалоиды: гиосциамин (L-изомер атропина)	Бронхиальная астма и кашель. Заболевания вегетативной нервной системы	В высоких дозах вызывает беспокойство, мании, галлюцинации, делирий. Передозировка: тахикардия, мидриаз, приливы, сухость во рту, снижение потоотделения, диуреза, запор	Симптоматическая терапия. Промывание желудка. В случае гипертермии — физические методы охлаждения. Физостигмин. Бензодиазепины

Окончание табл. 145.4

Растение	Токсичные вещества	Обычное применение	Возможные острые побочные эффекты	Лечение передозировки
<i>Viscum album</i> (омела)	Алкалоиды: вискотоксины (вызывают гипотензию, брадикардию, сужение артерий), лектины	Вспомогательный препарат для лечения новообразований. Гипотензивное средство. Заболевания ЦНС — обладает успокаивающим свойством. Ревматизм. Спазмолитик	Лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, диарея, брадикардия, стенокардия, изменения АД, судороги, спутанность сознания, галлюцинации, аллергические реакции, миоз, мидриаз, озноб, кома. За последние 35 лет известно два случая смертельного исхода; в большинстве же случаев случайное употребление внутрь вело лишь к легким проявлениям	Симптоматическая терапия. Относительно целесообразности вызывания рвоты данные противоречивы. Активированный уголь

Gardiner P., Kemper K.J. Herbs for sleep problems. *Contemp Pediatr* 2002; 19(2): 69–87; *Gardiner P., Kemper K.J.* Herbs in pediatric and adolescent medicine. *Pediatr Rev* 2000; 21: 44–57.

♦ **Бокс 145.1.** Дополнительные источники информации по фитотерапии

КНИГИ

- *Blumenthal M.* Herbal Medicine, Expanded German Commission E Monographs. — Austin: American Botanical Council, 2000.
- *Newall C.* Herbal Medicine: A Guide for Health Care Professionals. — London: Pharmaceutical Press, 1996.
- PDR for Herbal Medicines. — Medical Economics Company, 2000.
- Периодические издания
- Prescribers Letter. Therapeutic Research Center, email: mail@pletter.com (209-472-2240) CME credit available
- Review of Natural Products. Facts and Comparisons (1-800-223-0554)

БАЗЫ ДАННЫХ

- Natural Medicine Comprehensive Database: <http://www.naturaldatabase.com>
- International Bibliographic Information On Dietary Supplements (IBIDS) <http://ods.od.nih.gov/databases/ibids.html>

- Micromedex Internet Health Care Series: www.micromedex.com
- Consumer Labs: www.consumerlabs.com

ИНТЕРНЕТ-САЙТЫ

- Правительственные сайты
- NIH Office of Dietary Supplements: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/index.aspx>
 - FDA MEDWATCH, monitoring program for reporting adverse effects: <http://www.fda.gov/medwatch> (1-800-FDA-1088)
- Информация по травмам
- American Botanical Council: <http://www.herbalgram.org>
 - Longwood Herbal Task Force: www.mcp.edu/herbal
 - HERBMED: <http://www.herbmed.org>
 - The Natural Pharmacist: <http://www.tnp.com>
- Информация по токсикологии
- Toxicology Information Resource Center: <http://www.onrl.gov/TechResources/tirc/hmepg.html>
 - TOXLINE и TOXNET, from the National Library of Medicine: <http://sis.nlm.nih.gov/Tox/ToxMain.html>

ЛИТЕРАТУРА

- Boyer E. W., Keurney S., Shannon M. W.* et al. Poisoning from a dietary supplement administered during hospitalization. *Pediatrics* 2002; 109: E49.
- Buck M. L., Michel R. S.* Talking with families about herbal therapies. *J Pediatr* 2000; 136: 673–8.
- Chan E., Gardiner P., Kemper K.J.* At least it's natural. Herbs and dietary supplements in ADHD. *Contemp Pediatr* 2000; 9: 116–30.

- Gardiner P., Kemper K.J.* Peripheral brain: Herbs in pediatric and adolescent medicine. *Pediatr Rev* 2000; 21: 44–57.
- Gardiner P., Conboy L. A., Kemper K.J.* Herbs and adolescent girls: Avoiding the hazards of self-treatment. *Contemp Pediatr* 2000; 3: 133–54.
- Gardiner P., Coles D., Kemper K. J.* The skinny on herbal remedies for dermatologic disorders. *Contemp Pediatr* 2001; 18: 103–4, 107–10, 112–4.
- Gardiner P., Kemper K.J.* Herbs for sleep problems. *Contemp Pediatr* 2002; 2: 69–87.

- Haller C. A., Benowitz N. L. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833–8.
- Kemper K. J. Otitis media — what to do when parents don't want antibiotics or tubes. *Contemp Pediatr* 2002; 4: 47–60.
- Kemper K. J., Lester M. R. Alternative asthma therapies: An evidence-based review. *Contemp Pediatr* 1999; 16: 162–95.
- Kemper K. J., Longwood Herbal Task Force. Shark cartilage, cat's claw and other complementary cancer therapies. *Contemp Pediatr* 1999; 11: 102–26.
- Thomassoni A. J., Simone K. Herbal medicines for children: An illusion of safety? *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 162–9.
- Weizman Z., Alkrinawi S., Goldfarb D. et al. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr* 1993; 122: 650–2.

Раздел 1
Заболевания гипоталамуса
и гипофиза

Глава 146

Гормоны гипоталамуса
и гипофиза

Джон С. Паркс (John S. Parks)

Передняя доля гипофиза развивается из выпячивания эктодермы ротовой полости (кармана Ратке). Отсоединяющиеся от него и быстро пролиферирующие клетки формируют отдельную структуру. Из остатков ткани между карманом Ратке и ротовой полостью могут развиваться краниофарингиомы — самые частые опухоли этой области. Передняя доля гипофиза содержит клетки пяти разных типов, которые продуцируют шесть разных пептидных гормонов. Соматотропные клетки вырабатывают гормон роста (ГР) или соматотропный гормон (СТГ), лактотропные — пролактин, тиреотропные — тиреотропный гормон (ТТГ), кортикотропные — проопиомеланокортин (ПОМК, предшественник адренокортикотропного гормона — АКТГ), а гонадотропные — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны.

Дифференцировка и пролиферация разных типов клеток осуществляется под действием ряда последовательно синтезируемых белковых факторов транскрипции, которые принадлежат к крупному семейству ДНК-связывающих белков, напоминающих белки, кодируемые гомеобокс-генами. Му-

тации некоторых генов этих белков проявляются у человека множественной недостаточностью гипофизарных гормонов.

У мышей ген *HESX1* экспрессируется в предшественниках всех пяти типов клеток передней доли гипофиза лишь с 8,5-го до 13,5-го дня эмбриональной жизни. Столь же рано в клетках гипофиза экспрессируется ген *OTX*, или *Ptx-1*. Белок, кодируемый этим геном, взаимодействует с промоторами генов ПОМК, ГР и пролактина, а также гена α -субъединицы гликопротеидовых гормонов (общей для ЛГ, ФСГ и ТТГ) и активирует транскрипцию этих генов. *In vitro* белок Ptx-1 активирует также гены β -субъединиц ЛГ и ФСГ. Белок Pit-1 взаимодействует с промоторами генов ГР и пролактина в кооперации с фактором транскрипции POU1F1 (ранее называвшимся PIT1). Ptx-1, по-видимому, необходим для синтеза следующего фактора транскрипции — LHX3. Этот белок появляется у мышей на 9,5-й день эмбриональной жизни. Он связывается с промоторами гена α -субъединицы гликопротеидовых гормонов и POU1F1 и действует синергично с POU1F1, усиливая тем самым транскрипцию генов пролактина и β -субъединицы ТТГ. Прицельное разрушение гена *LHX3* у мышей вызывает гипопитуитаризм; карман Ратке в этих случаях развивается нормально, но ни передняя, ни промежуточная доля гипофиза не образуется. С 11-го дня эмбриональной жизни у мышей начинается продукция белка Ptx-2, раньше называвшегося Rieg1. ДНК-связывающий до-

мен этого белка отличается от соответствующего домена Ptx-1 лишь двумя из 60 аминокислотных остатков. Ptx-2 присутствует также в развивающемся органе зрения, языке, почках, яичках и почечной связке. С 10,5-го по 14,5-й день у мышино-го эмбриона экспрессируется ген — «предвестник Pit-1», или *PROP1*. Кодированный этим геном белок PROP обнаружен в ядрах соматотропных, лакто-тропных и тиреотропных клеток. Он «выключает» ген *HESX3* и «включает» ген *POU1F1*. Белок POU-1F1 (POU-гомеодоменный фактор 1) появляется у мышино-го эмбриона на 14,5-й день и необходим для образования соматотропных, лактотропных и определенной популяции тиреотропных клеток. Этот белок сохраняется в клетках зрелого гипофи-за и участвует в стимуляции экспрессии ГР, про-лактина и β -субъединицы ТТГ.

Гормоны передней доли гипофиза. Секрети-руемые передней долей гипофиза белковые гормо-ны действуют на другие эндокринные железы и на некоторые клетки тела, изменяя состояние практи-чески всех органов. Клетки передней доли гипофи-за и сами находятся под контролем нейропептидов, называемых либеридами и статинами. Последние вырабатываются в нейронах гипоталамуса, секре-тируются в капилляры срединного возвышения и по портальным венам поступают в переднюю долю гипофиза. Многие заболевания, относимые ранее на счет патологии гипофиза, на самом деле связаны с гипоталамическими нарушениями.

ГР человека представляет собой белок, состо-ящий из 191 аминокислотного остатка. Его ген (*GH1*) — первый в кластере из пяти близко рас-положенных генов на длинном плече хромосомы 17 (q22–24). Нуклеотидные последовательности четырех других генов этого кластера более чем на 90% совпадают с последовательностью *GH1*. Они кодируют плацентарный лактоген (гены *CS1* и *CS2*) и плацентарный ГР (ген *GH2*). В этот кластер вхо-дит и псевдоген *CSP*. Клетки синцитиотрофобласта вырабатывают большое количество плацентарно-го лактогена; а плацентарный ГР начиная с 20-й недели беременности заменяет гипофизарный ГР в крови женщин. При отсутствии в геноме плода *CS1*, *CS2*, *GH2* и *CSP* не образуется ни плацентар-ный лактоген, ни плацентарный СТГ, но рост плода и послеродовая лактация остаются нормальными.

Экспрессия гена *GH1* в соматотропных клет-ках гипофиза контролируется тремя гипоталами-ческими гормонами. Гормон роста-рилизинг гор-

мон (ГРРГ, или соматолиберин) стимулирует, а соматостатин угнетает секрецию ГР. Ритмическая секреция ГР зависит от периодичности выделения ГРРГ и соматостатина. Максимальная секреция ГР совпадает с пиком выделения ГРРГ и окончанием выделения соматостатина. Амплитуда пиков секре-ции ГР наиболее велика во время сна. Вторым сти-мулятором секреции ГР, действующим независимо от рецепторов ГРРГ, является грелин. Он выраба-тывается в аркуатном ядре гипоталамуса, в гораздо большем количестве — в желудке. Поэтому секре-ция ГР может зависеть от уровня грелина не только в портальной системе гипофиза, но и в общем кро-вотоке. Голод стимулирует, а прием пищи угнетает выделение грелина в общий кровоток. Внутриже-лудочковое введение грелина крысам повышает их аппетит и вызывает прибавку массы тела.

ГРРГ существует в трех молекулярных формах, состоящих соответственно из 37, 40 и 44 аминокис-лотных остатков. Синтетический ГРРГ, состоящий из 29 остатков, полностью сохраняет гормональ-ную активность и применяется как в diagnosti-ческих целях, так и для лечения недостаточности ГР, связанной с дефицитом эндогенного ГРРГ. Со-матостатин имеет две молекулярные формы — со-матостатин-14 и соматостатин-28, состоящие соот-ветственно из 14 и 28 аминокислотных остатков. Он вырабатывается не только в гипоталамусе, но и в островках поджелудочной железы и в ЖКТ, где выступает в роли ауто- или паракринного фактора. Соматостатин угнетает секрецию инсулина, глю-кагона, секретина, гастрина, вазоактивного инте-стинального пептида, ГР и ТТГ. В островках под-желудочной железы он локализуется в δ -клетках. В зрелом возрасте могут развиваться соматоста-тинсекретирующие опухоли поджелудочной желе-зы (соматостатиномы). В лечении больных с ГР-се-кретирующими опухолями применяется длительно действующий аналог соматостатина — октреотид, который преимущественно угнетает секрецию ГР. Его применяют также для лечения таких опухолей, как гастринома, инсулинома, глюкагонома, ВИПо-ма и карциноид (см. гл. 140 и 427). Для локализа-ции опухолей и метастазов, содержащих рецепторы соматостатина, используют ^{123}I -октреотид. Грелин обладает уникальной структурой. Он состоит из 28 аминокислотных остатков, причем третий с N-кон-ца остаток, серин, октаноилирован. Октаноильная группа необходима для физиологической актив-ности грелина.

ГР действует, связываясь с поверхностными рецепторами клеток-мишеней. Рецептор ГР представляет собой одноцепочечный белок из 620 аминокислотных остатков и состоит из трех доменов — внеклеточного, одного трансмембранного и цитоплазматического. В крови присутствуют фрагменты внеклеточного домена (образующиеся при его протеолизе), которые выполняют роль ГР-связывающих белков. Цитоплазматический домен рецептора ГР (как и членов семейства цитокиновых рецепторов) лишен собственной киназной активности. Связывание с ГР приводит к димеризации рецептора и активации ассоциированной с ним Янус-киназы (Jak2). Фосфорилирование киназы и других белковых субстратов запускает последовательность реакций, завершающихся изменением транскрипции ядерных генов.

Митогенные эффекты ГР опосредуются инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1; прежнее название соматомедин С), синтез которого стимулируется ГР. ИФР-1 построен из одной полипептидной цепи, состоящей из 70 аминокислотных остатков, и гомологичен инсулину. Кодированный его ген расположен на длинном плече хромосомы 12. В кровь ИФР-1 поступает главным образом из печени. Кроме того, он местно синтезируется в клетках мезо- и эктодермальных тканей, особенно в ростовых зонах костей у детей, где действует пара- или аутокринно. Уровень ИФР-1 в крови плода и новорожденного не зависит от содержания ГР, но в дальнейшем между концентрациями ИФР-1 и ГР прослеживается четкая зависимость. В крови ИФР-1 связывается различными белками, главным из которых является ИФР-связывающий белок-3 (150 кДа). Уровень этого белка снижен лишь при той форме низкорослости у детей, которая обусловлена дефицитом ГР, но не другими причинами. Рекombинантный ИФР-1 может найти применение в случаях резистентности органов-мишеней к ГР, например, при карликовости Ларона (связанной с мутациями гена рецептора ГР) или при появлении антител к экзогенному ГР. ИФР-2 также содержит одну цепь, состоящую из 67 аминокислотных остатков, кодируется геном, расположенным на коротком плече хромосомы 11, и гомологичен ИФР-1. О физиологической роли ИФР-2 известно гораздо меньше, хотя он, по-видимому, служит митогеном в костных клетках, где его концентрация во много раз превышает концентрацию ИФР-1.

Дефекты генов, кодирующих рецептор ГРРГ, факторы транскрипции *HESX1*, *POU1F1*, *PROP1* и *LHX3*, сам ГР и его рецептор, а также ИФР-1, лежат в основе многих нарушений роста.

Молекула пролактина построена из 199 аминокислотных остатков; его ген расположен на хромосоме 6. Основным эндогенным ингибитором секреции пролактина является дофамин. Вещества, блокирующие дофаминергические нейроны гипоталамуса, приводят к повышению активности пролактина в сыворотке крови. Она возрастает также после введения тиролиберина, при первичном гипотиреозе и после разрушения ножки гипофиза, что бывает при краниофарингиомах у детей. Повреждения самого гипофиза, равно как и мутации генов *PROP1* и *POU1F1*, препятствующие развитию лактотропных клеток в эмбриональном периоде, напротив, приводят к снижению активности пролактина.

Наиболее известна роль пролактина в качестве фактора, инициирующего и поддерживающего лактацию. Его концентрация в амниотической жидкости в 10–100 выше, чем в сыворотке крови матери или плода. Главным источником пролактина в амниотической жидкости служит, по-видимому, децидуальная оболочка матки. Средний уровень этого гормона в сыворотке крови детей, а также у взрослых обоего пола натощак колеблется в пределах 5–20 мкг/л, но у плодов и новорожденных в течение первой недели жизни он обычно превышает 200 мкг/л.

ТТГ состоит из двух гликопротеиновых цепей (субъединиц), объединенных водородными связями. α -субъединица идентична в ФСГ, ЛГ и ХГ, тогда как β -субъединица уникальна для каждого из этих гормонов, и именно она определяет их специфичность. Ген α -субъединицы расположен на хромосоме 6, а ген β -субъединицы ТТГ находится на хромосоме 1. Гены β -цепей ФСГ, ЛГ и ХГ локализованы на хромосоме 19. ТТГ стимулирует поглощение йода щитовидной железой, ускоряя его выведение из плазмы, а также образование йодтирозинов и йодтиронинов, протеолиз тиреоглобулина и секрецию тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) этой железой. Большинство эффектов ТТГ опосредуются цАМФ. Дефицит ТТГ сопровождается потерей функции и атрофией щитовидной железы, а избыток ТТГ приводит к ее гипертрофии и гиперплазии.

Тиролиберин представляет собой трипептид — (пиро)Глу-Гис-Про-NH₂. T_4 и T_3 тормозят секрецию

ТТГ, блокируя действие тиролиберина на клетки гипофиза. Тиролиберин стимулирует секрецию не только ТТГ, но и пролактина. Синтетический тиролиберин применяют для оценки гипофизарных резервов ТТГ и пролактина у лиц обоего пола.

АКТГ образуется при протеолитическом расщеплении крупного гликопротеидового предшественника — ПОМК. Помимо АКТГ (одноцепочечного полипептида, состоящего из 39 аминокислотных остатков), при расщеплении ПОМК образуются также β -липотропин — гликопротеид, состоящий из 91 остатка. При дальнейшем расщеплении АКТГ и β -липотропина образуются другие гормоны. Так, α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ) представляет собой последовательность первых (N-концевых) 13 аминокислотных остатков АКТГ, но не обладает активностью последнего. При расщеплении β -липотропина образуются нейротропные пептиды с морфиноподобной активностью — β -эндорфин (фрагмент 61–91 β -липотропина) и β -МСГ (N-концевой 17-членный фрагмент β -липотропина).

АКТГ действует в основном на кору надпочечников, изменяя ее строение, химический состав, ферментативную активность и секрецию кортикостероидов. Секреция АКТГ подчиняется суточному ритму: наименьший его уровень в сыворотке крови регистрируется между 10 часами вечера и 2 часами ночи, а наибольший — около 8 часов утра. У больных с повышенной активностью АКТГ увеличено содержание β -липотропина и β -эндорфина. У человека, по-видимому, именно АКТГ, а не МСГ играет основную роль в усилении пигментации.

Пептиды, производные ПОМК, образуются и вне гипофиза. В яичках, например, одни из этих пептидов действуют как аутокринные регуляторы андрогенсекретирующих клеток Лейдига, тогда как другие потенцируют действие ФСГ на клетки Сертоли или противодействуют эффектам этого гормона.

Секреция АКТГ, β -эндорфина и других производных ПОМК регулируется кортиколиберином (кортикотропин-рилизинг гормон — КРГ), который состоит из 41 аминокислотного остатка. Наибольшее количество КРГ обнаруживается в срединном возвышении, но он присутствует и в других отделах головного мозга, а также вне мозга, особенно в плаценте. Концентрация КРГ во время беременности возрастает в несколько сотен раз, продолжает расти при родах, но затем в течение 24 ч падает до

уровня, характерного для небеременных женщин. Его источником, по всей вероятности, служит плацента, в которой присутствует как сам этот пептид, так и его мРНК. Синтетический КРГ применяется в диагностических целях, особенно для разграничения различных форм синдрома Кушинга.

К гонадотропным гормонам относятся два гликопротеида — ЛГ и ФСГ. Они содержат ту же α -субъединицу, что и ТТГ, и разные β -субъединицы. ФСГ стимулирует развитие фолликулов и гаметогенез, взаимодействуя с рецепторами соответственно на гранулезных клетках в яичниках и клетках Сертоли в яичках. ЛГ, связываясь со своими специфическими рецепторами на тека-клетках и клетках Лейдига, способствует лютеинизации яичников и стимулирует клетки Лейдига в яичках. Рецепторы ЛГ и ФСГ принадлежат к семейству рецепторных белков с семью трансмембранными доменами. Связывание ими гормонов активирует аденилатциклазу опосредованно через G-белки.

Гонадолиберин (гонадотропин-рилизинг гормон — ГнРГ), представляющий собой декапептид, выделен, синтезирован и широко используется в клинических исследованиях. Он стимулирует выработку ЛГ, и ФСГ одними и теми же гонадотропными клетками и является, по-видимому, общим регулятором секреции обоих гонадотропных гормонов.

Секреция ЛГ тормозится андрогенами и эстрогенами, а секреция ФСГ — ингибином, который вырабатывается в клетках Сертоли яичек и представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 31 кДа. Он состоит из α - и β -субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. Существует и димер из двух β -субъединиц, но он называется активином и, в отличие от ингибина, стимулирует секрецию ФСГ. Активин обладает и паракринным свойством, усиливая стимулирующее действие ЛГ на выработку тестостерона. Таким образом, подобно паракринным эффектам производных ПОМК, активин, по-видимому, опосредует прямое взаимодействие клеток Сертоли и Лейдига.

Задняя доля гипофиза является функциональной частью нейрогипофиза, состоящего из нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, аксонов этих клеток, образующих ножку гипофиза, и их окончаний в срединном возвышении или задней доле.

Гормоны нейрогипофиза. Нейросекрет ядер гипоталамуса содержит октапептиды — антидиу-

ретический гормон (АДГ, аргинин-вазопрессин) и окситоцин, различающиеся лишь двумя аминокислотными остатками. АДГ обладает способностью повышать АД (отсюда и название «вазопрессин»), но в физиологических условиях основной его эффект — снижение диуреза. В концентрациях, превышающих физиологические в 50–1000 раз, он влияет на АД, сократимость кишечника, гликогенолиз в печени, агрегацию тромбоцитов и выделение фактора VIII.

АДГ и сопутствующий ему белок нейрофизин II кодируются одним и тем же геном, образуются при расщеплении общего препогормона, поступают в нейросекреторные пузырьки задней доли гипофиза и секретируются в кровь в эквимольных количествах. В аналогичных отношениях находятся окситоцин и нейрофизин I.

АДГ обладает коротким периодом полувыведения и быстро реагирует на изменение количества жидкости в организме. Его секреция стимулируется повышением осмоляльности плазмы, воспринимаемой осморорецепторами гипоталамуса, и снижением ОЦК, воспринимаемым барорецепторами каротидного синуса дуги аорты. АДГ изменяет уровень цАМФ в клетках почечных канальцев и тем самым влияет на проницаемость мембран этих клеток. Синтетический аналог АДГ, десмопрессин, обладает высокой активностью, избирательно взаимодействует с рецепторами АДГ и устойчив к действию протеаз. Десмопрессин можно назначать в инъекциях (1 мкг), интраназально (10 мкг) и внутрь (100 мкг). Дозы, применяемые для лечения несахарного диабета, зависят от способа введения.

Таблица 147.1

Причины гипопитуитаризма

Изолированная недостаточность ГР	
<i>Генетические формы недостаточности ГР и резистентности к ГР</i>	
Рецептор ГРРГ	Миссенс-мутации и сдвиги рамки считывания
ГР1	
Рецессивная	Делеции, сдвиги рамки считывания, ошибки сплайсинга в интроне 4
Доминантная	Ошибки сплайсинга в интроне 3
Х-сцепленные	
Хq21.3–q22	Может быть ассоциирована с гипогаммаглобулинемией
Хq24–q27.1	Может быть ассоциирована с умственной отсталостью
<i>Нечувствительность к ГР</i>	
Рецептор ГР	Синдром Ларона
Ген ИРФ-1	Внутриутробная и постнатальная задержка роста
Ген ГР1	Замена Arg-77-Cis, внутриутробная и постнатальная задержка роста
<i>Приобретенная недостаточность ГР</i>	
После облучения	В зависимости от дозы радиации
Идиопатическая	Может быть транзиторной
Множественная недостаточность гипофизарных гормонов	
<i>Генетические формы</i>	
POU1F1	Недостаточность ГР, ПРЛ* и ТТГ; нормальный или маленький гипофиз
PROP1	Недостаточность ГР, ПРЛ, ТТГ, ЛГ, ФСГ ± АКТГ; нормальный или увеличенный гипофиз
LHX3	Недостаточность ГР, ПРЛ, ТТГ, ФСГ; нормальный или увеличенный гипофиз
HESX1	Гипоплазия зрительного нерва
PTX2-RIEG1	Синдром Ригера с врожденными пороками гипофиза, зрения, ЖКТ и почек
<i>Неясная этиология</i>	
Септооптическая дисплазия носоглазничной перегородки	
Синдром Холла–Паллистера	
Одиночный центральный резец	
Голопроэнцефалия	
Анэнцефалия	
<i>Приобретенные нарушения</i>	
Опухоли	Краниофарингиома, ретинобластома, аденома гипофиза
Травма	Тряска в младенчестве, транспортная авария
Воспаление	Гистиоцитоз, гипифизит, туберкулез

* ПРЛ — пролактин.

Глава 147

Гипопитуитаризм

Джон С. Паркс (John S. Parks)

Гипопитуитаризмом называют недостаточность ГР, которому может сопутствовать дефицит и других гормонов гипофиза (табл. 147.1). Характерная для таких случаев задержка роста в постнатальном периоде у детей требует заместительной терапии ГР.

Изолированный дефицит гормона роста

Генетические формы. Изолированный дефицит ГР может наследоваться как аутосомно-рецессивный (тип I), аутосомно-доминантный (тип II) или сцепленный с X-хромосомой (тип III) признак. В основе патологии типа I лежат мутации гена рецептора ГРГ или гена *GH1*; при типе II обнаружены мутации только гена *GH1*, а при типе III — мутации двух участков X-хромосомы.

Мутации гена рецептора ГРГ выявлены в нескольких крупных семьях из Пакистана, Индии и Израиля. У гомозигот по инактивирующим мутациям нарушена пролиферация и функция соматотропных клеток. Это проявляется умеренной задержкой развития плода и резким отставанием его роста в постнатальном периоде. Половое развитие задерживается, рост больных продолжается даже после 20–30 лет, но с отставанием от нормы. Ранняя диагностика и заместительная терапия рекомбинантным ГР способствуют достижению этими больными, как и другими с изолированной недостаточностью ГР, нормального роста взрослых людей.

Сходный фенотип характерен для мутаций и делеций гена *GH1*. Описаны миссенс- и нонсенс-мутации этого гена, а также мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, но в большинстве случаев имеют место мутации в 4-м и последнем интроне гена. Они элиминируют нормальный донорный сайт, необходимый для сплайсинга 4-го экзона с 5-м. Альтернативный донорный сайт сплайсинга в экзоне 4 приводит к сдвигу рамки считывания и образованию мРНК, транскрибирующей более длинный, лишенный биологической активности белок.

Дефицит ГР типа I может быть следствием крупной делеции в генном кластере ГР на хромосоме 17 (участок q22–24). Делеции длиной в 6,7, 7 или 7,6 тыс. пар оснований захватывают только ген ГР, тогда как делеции порядка 45 тыс. пар оснований удаляют один или несколько соседних генов, называемых *CSL*, *CS1*, *GH2* и *CS2* (см. гл. 146). Все эти делеции одинаково сказываются на росте. Утрата других генов при сохранении гена *GH1* обуславливает дефицит плацентарного лактогена и плацентарного ГР в крови матери, но не влияет на рост плода и новорожденного. Гомозиготы по делеции *GH1* вначале поддаются лечению экзогенным ГР, но позднее у них часто появляются

ГР-связывающие антитела в высоком титре и они перестают реагировать на лечение. В этих случаях изолированный дефицит ГР относят к типу IA (где A — антитела), отличая его от типа IB, при котором антитела не образуются. Такое деление сохраняется в классификации OMIM (одна из баз данных в Интернете), хотя в настоящее время появление антител к экзогенному ГР у больных с делецией гена *GH1* скорее исключение, чем правило, что связано с применением препаратов рекомбинантного ГР человека, обладающего гораздо меньшими антигенными свойствами, чем выделенный из гипофизов гормон, который использовали ранее.

Аутосомно-доминантный дефицит ГР типа II во многих случаях обусловлен мутациями гена *GH1*. Чаще всего встречается мутация донорного сайта сплайсинга интрона 3. При изменении этого сайта образующаяся мРНК не содержит экзона 3, а в синтезируемом белке отсутствуют аминокислотные остатки с 32-го по 71-й. Небольшие количества мРНК такого белка (молекулярная масса 17 кДа) присутствуют в гипофизе и в норме, но большие его количества (из-за мутации интрона 3) препятствуют секреции нормального ГР (22 кДа), кодируемого интактным аллелем. Это препятствие возникает, вероятно, на пути гормона от микросом в секреторные везикулы. Дефицит ГР и отставание в росте с возрастом становятся более выраженными. Возможно, это связано с уменьшением числа функционирующих соматотрофов.

Сцепленный с X-хромосомой рецессивный изолированный дефицит ГР типа III передается сыновьям от матери. Во многих случаях одновременно наследуется гипогаммаглобулинемия, которая часто предшествует симптомам дефицита ГР. В основе гипогаммаглобулинемии лежат мутации гена *BTK*, кодирующего тирозинкиназу Bruton и расположенного на участке q21.3–q22 X-хромосомы. Этот ген экспрессируется как в соматотропных, так и в плазматических клетках. При его мутациях обычно сохраняется нормальный рост. Это может объясняться либо тем, что на функцию соматотрофов влияют лишь немногие мутации *BTK*, либо тем, что сочетание дефектов обоих генов нарушает соседние гены. В ряде других семей сцепленный с X-хромосомой изолированный дефицит ГР типа III был обусловлен мутациями более дистального генного локуса (Xq24–q27.1) и приводил к умственной отсталости. Неясно, лежит ли в основе такой ассоциации мутация одного гена или нарушение соседних генов.

Не все случаи наследственного изолированного дефицита ГР обусловлены дефектами упомянутых генов. Хотя геном-кандидатом в таких случаях логично считать ген ГРРГ, активный поиск мутаций в соответствующем локусе при изолированном дефиците ГР типа I или II пока не дал положительных результатов.

Приобретенные формы. Гипоталамическая регуляция секреции ГР более чувствительна к внешним воздействиям, чем другие гипоталамо-гипофизарные системы.

Лучевая терапия увеличила выживаемость детей со злокачественными новообразованиями ЦНС и костей черепа, но одновременно сформировала группу больных с дефицитом ГР. К этой группе принадлежат больные с острым лимфобластным лейкозом, перенесшие профилактическое облучение головы. После облучения или химиотерапии рост обычно замедляется, затем его скорость на 1–2 года восстанавливается, но в дальнейшем с развитием дефицита ГР вновь падает. Облучение позвоночника приводит к непропорциональному замедлению роста туловища. Частота развития гипопитуитаризма зависит от дозы облучения и его кратности. Через 5 лет после облучения в общей дозе около 35–45 Гр дефицит ГР развивается практически у всех больных. Облучение в дозе примерно 20 Гр оказывает меньшее повреждающее действие. Чаще всего развивается дефицит именно ГР, но возможна недостаточность также ТТГ и АКТГ. В отличие от других форм гипопитуитаризма, задержки полового развития в таких случаях не происходит. Пик скорости роста в пубертатном возрасте или раньше может затруднять диагностику дефицита ГР.

Еще труднее отличить постоянный дефицит ГР от других причин замедления роста. При сочетании генетической низкорослости с конституциональной задержкой полового развития не только рост, но и костный возраст ребенка оказываются ниже среднего. Во многих таких случаях отмечается минимальный ответ ГР в стимулирующих пробах. Лечение детей человеческим ГР при идиопатическом или приобретенном дефиците этого гормона очень часто нормализует его ответ на стимуляцию в зрелом возрасте.

Периферическая резистентность к ГР

Генетические формы резистентности к ГР. Известно три механизма формирования резистент-

ности органов-мишеней к действию ГР. Первый из них, описанный Лароном, связан с дефектами гена рецептора ГР, расположенного на хромосоме 5 (участок p13–p12). Этот дефект выявлен у многих больных разной этнической принадлежности. Патология чаще всего наследуется рецессивно, хотя существуют и доминантные формы карликовости Ларона. Второй механизм связан с дефектом гена ИФР-1, а третий — с образованием аномального ГР, который оказывается конкурентным антагонистом нормального гормона.

Для детей с *карликовостью Ларона* характерны все клинические проявления изолированного дефицита ГР, но при этом содержание гормона в крови повышено. Уровень ИФР-1 снижен и не реагирует на введение экзогенного ГР. У больных из разных семей обнаружены разнообразные генетические дефекты: делеции нескольких экзонов гена рецептора ГР, нонсенс- и миссенс-мутации этого гена, а также мутации, нарушающие нормальный сплайсинг мРНК. Большинство мутаций приводит к потере способности рецептора связывать ГР. Однако при некоторых из них связывающая способность рецептора сохраняется или даже увеличивается. По крайней мере в одной семье обнаружена мутация, при которой рецептор нормально связывал ГР, но был не способен образовывать димерную форму после связывания гормона. В других семьях выявлена повышенная ГР-связывающая активность сыворотки крови. Причиной такого повышения было усиленное образование рецептора, лишённого трансмембранного домена и не способного к внутриклеточной передаче гормонального сигнала.

Мутации вышеперечисленных генов (факторов транскрипции, рецептора ГРРГ, самого ГР и его рецептора) слабо сказываются на росте плода, тогда как дефекты гена ИФР-1 сопровождаются резкой задержкой роста во внутриутробном периоде. В единственном описанном до сих пор случае рост ребенка при рождении оказался на 2 SD ниже среднего, а в возрасте 15 лет — уже на 6,5 SD. Больной оказался гомозиготой по делеции экзонов 3 и 4 гена ИФР-1. Сам этот фактор в крови отсутствовал, но уровень ГР и ИФР-связывающего белка-3 был повышен.

Предположение о синтезе биологически неактивного ГР в качестве причины низкорослости впервые было высказано в 1970-х годах. У некоторых пациентов иммунологический метод выявлял нормальный или повышенный уровень ГР

в крови, тогда как при определениях методом рецепторного связывания или по способности индуцировать пролиферацию клеток он оказывался сниженным. Впервые существование аномального ГР, противодействующего эффекту нормального гормона, было показано в 1996 г. Ребенок был гетерозиготой по мутации гена ГР, приводящей к замене аргинина на цистеин в положении 77 белка. Аномальный белок взаимодействовал с ГР-связывающими белками и рецептором ГР, но не активировал Jak2. Повышенное сродство к рецептору доказывало доминантно-негативный механизм его действия. Интересно, что в данном случае имелась резкая задержка роста во внутриутробном периоде, характерная для дефектов гена *GH1*. Это предполагает, что конкурентный антагонизм за связывание с рецептором оказывает большее влияние на рост плода, чем полная инактивация рецептора ГР. Не исключено, что для устранения эндокринных стимулов к выработке ИФР-1 во внутриутробном периоде необходима инактивация рецепторов не только ГР, но и пролактина.

Множественный дефицит гормонов гипофиза

Генетические формы. Среди генов, участвующих в эмбриональном развитии, лишь очень немногие могут претендовать на роль генов-кандидатов, дефекты которых обуславливают множественный дефицит гормонов гипофиза (см. гл. 146). Существуют различные наследственные формы этой патологии. Мутации генов факторов транскрипции, которые экспрессируются только в передней доле гипофиза, приводят лишь к различным комбинациям дефицита тех или иных гормонов, тогда как мутации генов транскрипционных факторов, синтезируемых и в других тканях эмбриона, определяют более сложные фенотипы, включающие множественные пороки развития.

Из ядерных белков, взаимодействующих с промоторами генов ГР и пролактина, первым был описан белок, кодируемый геном *POU1F1* (*PIT1*). Мутации этого гена у человека приводят к дефициту сразу многих гипофизарных гормонов. При рецессивном наследовании множественного дефицита гормонов гипофиза выявлено много разных мутаций этого гена, приводящих к потере функции синтезируемого белка. Большинство же доминантно наследуемых случаев обусловлено мутацией,

вызывающей замену триптофана на аргинин в положении 271 белка. Аномальный белок сохраняет способность связываться с промоторами генов гормонов, но не активирует их транскрипцию. Мутации *POU1F1* слабо влияют на рост плода, но уже на первом году жизни рост ребенка значительно отстает от нормы. У таких пациентов ГР и пролактин полностью отсутствуют. Дефицит ТТГ (и, соответственно, центральный гипотиреоз) выражен в разной степени. Синтез АКТГ, ЛГ и ФСГ сохраняется. Половое развитие наступает несколько позднее, чем в норме.

Своеобразный фенотип множественного дефицита гормонов гипофиза часто объясняют мутациями гена *PROP1* (предвестника *Pit-1*). Исследования, проведенные в Швейцарии, Польше и России, говорят о том, что такие мутации, приводящие к потере функции синтезируемого белка, лежат в основе большинства рецессивно наследуемых и примерно 50% спорадических случаев множественного дефицита гипофизарных гормонов. Доля спорадических случаев, которые можно отнести на счет мутаций гена *PROP1*, особенно велика среди больных со сниженным ответом ТТГ на экзогенный тиролиберин. Чаще всего находят делеции одной или двух пар нуклеотидов во 2-м или 3-м экзоне гена, приводящие к сдвигу рамки считывания и преждевременному окончанию транскрипции. Синтезируемый белок при этом теряет способность связываться с промоторами или активировать транскрипцию генов-мишеней. Встречаются миссенс- и нонсенс-мутации гена *PROP1*, а также его мутации, нарушающие сплайсинг транскрипта. Проявления мутаций *PROP1* в некоторых отношениях отличаются от фенотипа, обусловленного мутациями *POU1F1*. Хотя дефекты этого гена существуют с момента зачатия, клиника гормональной недостаточности напоминает таковую при приобретенных формах патологии. В течение первого года жизни дети растут гораздо быстрее, чем при дефектах *POU1F1*, и средний возраст, в котором диагностируется дефицит ГР, составляет 6 лет. Дефицит ТТГ проявляется еще позднее. Базальные и стимулируемые тиролиберинном уровни пролактина обычно выше, чем при мутациях *POU1F1*. Мутации *PROP1* приводят к дефициту гонадотропных гормонов, чего не наблюдается при дефектах *POU1F1*. У некоторых больных с мутациями *PROP1* половое развитие начинается, но рано останавливается. У девочек возникает вторичная

аменорея, а у мальчиков уменьшаются размеры яичек и регрессируют вторичные половые признаки. Ответ ЛГ и ФСГ на ГнРГ отсутствует. Примерно у $1/3$ больных с дефектами *PROP1* со временем развивается частичная недостаточность АКТГ. Передняя доля гипофиза в большинстве случаев уменьшена, но иногда наблюдается ее прогрессирующее увеличение. Выявляемое разрастание исходит из турецкого седла, но может распространяться и на вышележащие области головного мозга. Клеточный состав таких образований в острой фазе их роста неизвестен. Со временем они дегенерируют и в них появляются множественные кисты. В некоторых случаях эти образования сохраняют исходные размеры или полностью исчезают, оставляя турецкое седло пустым. Данные МРТ на разных стадиях позволяют предполагать микро- или макроаденому гипофиза, краниофарингиому или кисту кармана Ратке.

Гормональные сдвиги при дефектах гена *LHX3*, расположенного на участке q34.3 хромосомы 9, сходны с таковыми при мутациях *PROP1*. Наблюдается дефицит ГР, пролактина, ТТГ, ЛГ и ФСГ, но не АКТГ. Неясно, существует ли дефицит этих гормонов уже при рождении или развивается у детей позднее. Еще одно сходство с дефектами *PROP1* заключается в том, что у некоторых больных обнаруживается увеличение передней доли гипофиза. Главное же отличие — малоподвижность шейного отдела позвоночника. Какие-либо анатомические аномалии при этом отсутствуют, но больные не могут повернуть голову на 90°.

Мутации гена *HESX1* также приводят к многообразным последствиям, в частности к нарушению развития зрительных нервов. Нередко встречающаяся *сеттооптическая дисплазия (синдром де Морсье)* характеризуется неполным развитием прозрачной перегородки и дисплазией зрительных нервов. Клинически это проявляется нистагмом и нарушением зрения, а при МРТ обнаруживаются аномалии зрительных нервов и головного мозга. Сеттооптическая дисплазия сопровождается недостаточностью гормонов передней и/или задней доли гипофиза. Гипопитуитаризм наблюдается примерно в 25% случаев. У таких больных обычно имеется триада признаков: небольшая передняя доля гипофиза, слабо развитая ножка гипофиза и эктопия задней его доли. Подавляющее число случаев — спорадические. Существует некоторая связь заболевания с молодым возрастом матери, но

какие-либо специфические тератогенные агенты в ее крови не обнаружены. В трех семьях выявлены дефекты гена *HESX1*. Двое детей (из одной семьи) с гипопитуитаризмом, дисплазией зрительных нервов, агенезией мозолистого тела, родители которых находились в близкородственных отношениях, оказались гомозиготами по инактивирующей мутации этого гена. У гетерозигот по другим инактивирующим мутациям, выявленных в двух других семьях, проявления патологии были менее тяжелыми. Для мышей-гомозигот по мутациям гена *HESX1* также характерны тяжелые повреждения зрительных нервов и головного мозга, тогда как гетерозиготы отличаются более легким фенотипом.

В основе *синдрома Ригера* лежат мутации гена фактора транскрипции, синтезируемого не только в передней доле гипофиза, но и во многих других тканях. Помимо той или иной степени дефицита гипофизарных гормонов, для этого синдрома характерны колобомы радужки, глаукома, пороки развития почек, ЖКТ и пупочной связки. В некоторых случаях выявлены делеции или рекомбинации участка q25 хромосомы 4. Дальнейшие исследования обнаружили инактивирующие мутации гена *Ptx2* (из-за связи таких мутаций с синдромом Ригера этот ген называют также геном *Rieg1*). Одна копия интактного гена у гетерозигот не обеспечивает нормального развития органов.

Другие врожденные формы. Врожденная гипоплазия гипофиза может быть изолированной или сочетаться с другими пороками развития — анэнцефалией или голопрозэнцефалией. Несмотря на гипоплазию гипофиза при анэнцефалии он сохраняет остаточную функцию, что может свидетельствовать о первичной роли гипоталамических дефектов. Расщепление губ и нёба или наличие одного верхнего резца увеличивает вероятность существования дефицита СТГ или других гормонов передней и задней долей гипофиза.

При *синдроме Холла–Паллистера* отсутствие гипофиза сочетается с гамартобластомой гипоталамуса, полидактилией, дисплазией ногтей, слепо заканчивающейся гортанью, отсутствием заднепроходного отверстия и пороками развития сердца, легких и почек.

Приобретенные формы. Дефицит гипофизарных гормонов может быть следствием любых повреждений гипоталамуса, ножки гипофиза или его передней доли. Такие аномалии обычно приводят к множественному дефициту гормонов. Чаще все-

го это наблюдается при краниофарингиомах (см. т. 4, гл. 590). Причиной нарушения связи между гипоталамусом и гипофизом могут быть также герминомы, эозинофильные гранулемы, туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз и аневризмы сосудов головного мозга, которые часто видны на рентгенограммах черепа. При гистиоцитозе X у детей помимо несахарного диабета может иметь место дефицит ГР и других гормонов передней доли. Увеличение турецкого седла, а также деформация или деструкция клиновидных отростков обычно указывают на существование опухоли. Признаком краниофарингиомы служит интра- или супраселлярная кальцификация. Повреждения гипофиза, его ножки или гипоталамуса могут возникать также при травмах (например, при жестоком обращении с ребенком), наложении щипцов при родах, аноксии и кровоизлиянии в мозг. Как для приобретенного, так и для врожденного множественного дефицита гипофизарных гормонов характерна триада МРТ-признаков: маленькая передняя доля гипофиза, атрофия его ножки и яркое свечение эктопированной задней доли.

Клинические проявления

Врожденный гипопитуитаризм. Рост и масса тела ребенка при рождении обычно нормальны. При множественном дефиците гипофизарных гормонов, а также при дефектах генов ГР и его рецептора, рост новорожденного на 1 SD меньше среднего. При резком нарушении продукции или эффектов ГР рост ребенка к первому году жизни уже на 4 SD ниже среднего. Менее тяжелый дефицит гипофизарных гормонов приводит лишь к замедлению темпов роста, скорость которого может периодически возрастать. Задержка зарастания эпифизарных щелей отодвигает сроки прекращения роста, но в отсутствие лечения рост больного в зрелом возрасте оказывается на 4–12 SD ниже среднего.

У детей с врожденными дефектами гипофиза или гипоталамуса в неонатальном периоде обычно возникают такие требующие неотложных мер симптомы, как остановка дыхания, цианоз или резкая гипогликемия, часто с судорогами. Дополнительным диагностическим признаком у мальчиков является микропения. Дефицит ГР может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом; в таких случаях клинические признаки гипопитуитаризма развиваются особен-

но быстро. Желтуха новорожденных, как правило, сохраняется дольше, чем в норме. Активность прямого и непрямого билирубина повышена. Иногда ошибочно диагностируют гепатит.

Голова имеет круглую форму, лицо короткое и широкое. Лоб выпуклый, переносица вдавленная и седловидная, нос маленький с отчетливыми носогубными складками; глаза навывкате, нижняя челюсть и подбородок недоразвиты; зубы прорезываются поздно и тесно расположены. Шея и гортань укорочены. Голос высокий и остается таким после полового развития. Кисти и стопы маленькие. Развитие наружных половых органов обычно отстает от возраста, а половое развитие запаздывает или вообще не наступает. Оволосение лица, подмышечных впадин и лобка отсутствует; волосы на голове тонкие. Когда ребенок начинает ходить, он выглядит пухленьким коротышкой. У 10–15% детей с гипопитуитаризмом и изолированным дефицитом ГР развиваются симптомы гипогликемии натошак. Умственное развитие обычно сохраняется. Такие дети застенчивы и послушны.

Приобретенный гипопитуитаризм. У ранее здорового ребенка постепенно развиваются признаки и симптомы, характерные для идиопатической гипофизарной недостаточности. Полное или почти полное разрушение гипофиза приводит к атрофии коры надпочечников, щитовидной и половых желез, что сопровождается потерей массы тела, астенией, непереносимостью холода, психической заторможенностью и отсутствием пототделения. Вторичные половые признаки либо не развиваются, либо регрессируют. Наблюдается атрофия наружных половых органов и половых путей с аменореей и выпадением волос подмышками и на лобке. Уровень глюкозы в крови снижается. Рост резко прекращается. Развивающийся вначале несахарный диабет со временем исчезает, тогда как проявления дефицита гормонов передней доли гипофиза усиливаются.

Если причиной повреждения гипофиза служит растущая опухоль, то появляются такие симптомы, как головная боль, рвота, нарушения зрения и сна; падает школьная успеваемость; могут наблюдаться судороги, полиурия и замедление роста. Последнее обычно предшествует неврологическим нарушениям, особенно при краниофарингиомах, но на симптомы гормональной недостаточности приходится не более 10% жалоб. В некоторых случаях раньше могут появляться неврологические нарушения,

а признаки и симптомы гипопитуитарной недостаточности проявляются лишь после оперативного вмешательства. У детей с краниофарингиомами, как правило, наблюдаются сужение полей зрения, атрофия и отек сосков зрительных нервов и парез черепных нервов.

Лабораторные исследования. Предварительный диагноз классической недостаточности ГР устанавливают в тех случаях, когда рост ребенка в постнатальном периоде отстает от среднего для данного возраста и пола более чем на 3 SD. Приобретенный дефицит ГР может развиваться в любом возрасте. Кратковременные воздействия не всегда сопровождаются торможением роста. Клинические данные крайне важны для диагностики, поскольку результаты лабораторных исследований недостаточно специфичны. Определенное диагностическое значение имеет низкий уровень ИФР-1 и ГР-зависимого ИФР-связывающего белка-3 в сыворотке крови. Если эти показатели близки к верхней границе нормы для данного возраста, то дефицит ГР маловероятен. В детском возрасте соответствующие показатели в норме и при гипопитуитаризме в значительной мере перекрываются.

Окончательный диагноз требует доказательств отсутствия ГР или снижения его ответа в стимулирующих пробах. Существуют различные пробы, которые вызывают быстрое повышение уровня ГР у здоровых детей. К ним относится введение L-ДОФА, инсулина, аргинина, клонидина или глюкагона. Пик секреции ГР ниже 10 мкг/мл в ответ на стимуляцию по крайней мере в двух из таких проб служит указанием на дефицит гормона. При гипоталамических нарушениях стимуляция агонистами ГРРГ или грелина обычно вызывает увеличение секреции ГР, тогда как при мутациях генов рецептора ГРРГ, *GH1*, *POU1F1*, *PROP1* и *LHX3* повышение активности СТГ отсутствует. При проведении какой-либо одной стимулирующей пробы частота ложноотрицательных результатов у здоровых детей составляет примерно 20%. Согласно данным одного исследования, у большинства здоровых детей препубертатного возраста повышения уровня ГР до 10 мкг/л не удается добиться даже в двух стимуляционных пробах. Для повышения специфичности результатов предлагается в течение 3 дней до пробы вводить эстрогены.

На протяжении 30 лет, когда источником ГР служили гипофизы трупов, гормон был мало доступен и его использовали для лечения детей толь-

ко с классическим дефицитом ГР. С появлением рекомбинантного человеческого гормона возможности его применения резко расширились, его начали вводить при меньшей степени дефицита. В настоящее время секрецию ГР часто оценивают путем определения его уровня в пробах крови, отбираемых каждые 20 мин в течение 24 или 12 ч (с 8 часов вечера до 8 часов утра). Таким способом удалось обнаружить сниженную спонтанную секрецию ГР у многих низкорослых детей, у которых стимулирующие пробы давали нормальные результаты. Полагают, что в этих случаях имеет место нарушение нейросекреторной функции гипоталамуса. Выясняется, однако, что и такой способ оценки спонтанной секреции ГР лишен диагностической специфичности. В препубертатном возрасте секреция ГР изменяется в широких пределах, а результаты, получаемые при исследовании здоровых детей, перекрывают данные, получаемые у детей с классическим дефицитом этого гормона. Если клинические и лабораторные критерии тяжелого (классического) гипопитуитаризма очевидны, то диагностические критерии меньшей степени дефицита ГР у низкорослых детей не установлены.

После выявления дефицита ГР необходимо проверить другие функции гипофиза. О них судят по результатам определения уровня ТТГ, T_4 , АКТГ, кортизола, дегидроэпиандростерона (ДЭА) сульфата, гонадотропных гормонов и половых стероидов. Если при низком уровне ТТГ, АКТГ или гонадотропинов реакция этих гормонов на введение соответствующих либеринов нормальна, то дефект, скорее всего, локализован в гипоталамусе. Так, если уровень ТТГ и T_4 в сыворотке крови снижен, а стимуляция тиролиберином вызывает нормальный прирост ТТГ и пролактина, предполагают гипоталамический дефект. Отсутствие же реакции на тиролиберин свидетельствует о патологии самого гипофиза. Повышенный уровень пролактина в плазме у больных с гипопитуитаризмом также свидетельствуют о гипоталамической локализации дефекта. У некоторых детей с краниофарингиомой и повышенной активностью пролактина операция приводит к снижению последней, так как сопровождается повреждением гипофиза. Дефицит АДГ диагностируют с помощью соответствующих исследований.

Рентгенологическое исследование. Рентгенография черепа имеет наибольшее диагностическое значение в тех случаях, когда причиной гипопиту-

итаризма являются деструктивные или объемные процессы. При тошноте, рвоте, потере зрения, головной боли или увеличении окружности головы у ребенка обнаруживаются признаки повышения ВЧД. Иногда находят увеличение турецкого седла с эрозиями его стенок и кальцификатами внутри и над ним. Всем больным с гипопитуитаризм показана МРТ. Она позволяет не только детализировать объемный процесс, но и определить размеры долей гипофиза и его ножки. МРТ лучше дифференцирует полное и пустое турецкое седло, чем КТ. Задняя доля гипофиза имеет вид яркого пятна. Во многих случаях идиопатической множественной недостаточности гипофизарных гормонов, проявляющейся в пре- или перинатальном периоде, такое пятно выявляется не в ямке гипофиза, а в основании гипоталамуса. МРТ позволяет подтвердить диагноз гипопитуитаризма у новорожденных с гипогликемией и микропенией, а также выявить гипо- или аплазию гипофиза, септооптическую дисплазию, голопроэнцефалию и отсутствие прозрачной перегородки.

При длительной недостаточности ГР костный возраст отстает от хронологического почти на 75%. При одновременном дефиците ТТГ такое отставание бывает еще большим. Роднички могут оставаться открытыми до 2-летнего возраста и позднее, а в швах черепа присутствуют ворничевы косточки. Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия обнаруживает недостаточную минерализацию костей, малую безжировую массу тела и соответствующее увеличение жировой массы.

Дифференциальная диагностика. Причин нарушения роста множество. Из системных заболеваний следует учитывать неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, скрытую патологию почек и анемию. При таких заболеваниях дети часто отстают в массе тела больше, чем в росте. В некоторых случаях отставание в росте (более чем на 3 SD от возрастной нормы) и его скорости (не больше 5 см в год) наблюдается у совершенно здоровых детей с нормальным ответом ГР в провокационных пробах и нормальными пиками спонтанной секреции гормона. Лечение таких детей экзогенным ГР в дозах, применяемых при гипопитуитаризме, обычно ускоряет их рост. Исходное содержание ИФР-1 в плазме в этих случаях также может быть нормальным. Введение СТГ обеспечивает нормальный или почти нормальный окончательный рост. По данным разных исследований, этот рост

колеблется от $-2,5$ до $+7,5$ см по отношению к исходному прогнозу. Заранее предсказать, кто из получающих ГР детей достигнет в зрелом возрасте желаемого роста, невозможно. Поэтому эффекты такого лечения у детей в отсутствие гипопитуитаризма все еще остаются предметом исследований.

Педиатры часто встречаются с *конституциональной задержкой роста*, которая представляет собой один из вариантов нормы. До 4–12-месячного возраста дети растут нормально, но затем скорость роста падает почти до 3-го перцентиля. В 2–3-летнем возрасте рост вновь ускоряется — до 5 см в год и более. Секреция СТГ нормальна. Костный возраст оказывается ближе к возрасту по росту, чем к хронологическому. Путем тщательного опроса часто удается выявить аналогичную динамику роста и задержку полового развития в анамнезе одного или обоих родителей ребенка, но окончательный их рост оказывается нормальным. Прогноз в отношении окончательного роста для ребенка хороший. Мальчикам с задержкой полового развития может помочь короткий курс лечения тестостероном, который проводят после 14 лет. Считается, что в основе этого состояния лежит относительная недостаточность гонадотропинов (см. т. 1, гл. 14). Конституциональную задержку роста отличает от семейной низкорослости костный возраст, который в последнем случае соответствует хронологическому. Для семейной низкорослости характерен малый рост и у других членов семьи. Результаты исследования регулирующих рост гормонов и в этом случае оказываются нормальными.

Первичный гипотиреоз обычно легко диагностируется по клиническим признакам. Отмечаются сниженная реакция ГР на стимуляцию и иногда увеличение турецкого седла. Диагноз подтверждается низким уровнем T_4 и повышенным содержанием ТТГ в сыворотке крови. Лечение тиреоидными гормонами устраняет гиперплазию гипофиза. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального синтеза ГР, и поэтому перед выяснением его уровня всегда следует определять концентрацию T_4 и T_3 в крови.

Частой причиной задержки роста, которая может имитировать гипопитуитаризм, является *эмоциональная депривация* ребенка. Это состояние называют по-разному: психосоциальная карликовость, низкорослость с гиперфагией и т. п. Механизмы влияния сенсорной или эмоциональной депривации на рост плохо изучены. О функцио-

нальном гипопитуитаризме в таких случаях свидетельствует низкий уровень ИФР-1 в крови и ослабленный ответ ГР на стимуляцию. Половое развитие наступает в обычные сроки или даже преждевременно. Подробный опрос выявляет плохие отношения в семье, что помогает установить диагноз (см. т. 1, п. 22.2). Доказать это иногда трудно, так как и взрослые, и дети могут скрывать истинные отношения в семье. Эмоционально депримированные дети зачастую много и жадно едят, страдают энурезом, недержанием кала, бессонницей, кричат во сне и быстро раздражаются. При помещении таких детей в другие условия их рост обычно восстанавливается.

Для синдрома Сильвера–Рассела характерны низкорослость, выступающий лоб, маленькое треугольное лицо, слабо развитая подкожная клетчатка, укорочение и искривление мизинцев, во многих случаях — асимметрия лица и тела (гемигипертрофия). Больные рождаются с низкой массой тела. Независимо от наличия этого синдрома у детей с выраженной задержкой роста во внутриутробном периоде секреция ГР в той или иной степени снижена. Кратковременное лечение экзогенным ГР (особенно в дозах, превышающих обычные) часто ускоряет их рост. Влияние разных доз экзогенного ГР на окончательный рост в зрелом возрасте требует дальнейшего изучения.

Лечение. Общество педиатров-эндокринологов Лоусона Уилкинса, ААП и Общество исследования гормона роста опубликовали инструкции по лечебному применению ГР. У детей с классическим дефицитом ГР лечение следует начинать как можно раньше, чтобы уменьшить их отставание от сверстников и добиться наибольшего влияния на рост в зрелом возрасте. Рекомендуются дозы гормона составляют 0,18–0,3 мг/кг в неделю. Гормон вводят подкожно, разделяя дозу на 6–7 инъекций. При ослаблении эффекта, прежде чем увеличивать дозу, следует убедиться в соблюдении правильной схемы лечения. Чтобы прервать половое развитие, задержать закрытие эпифизарных зон роста и тем самым продлить период роста, одновременно вводят агонист ГнРГ. Это способствует увеличению окончательного роста, но, с другой стороны, может сказаться на процессе минерализации костей и увеличить разрыв в степени физической зрелости между больными и их сверстниками. Лечение следует продолжать до достижения больными роста, близкого к окончательному. Показанием к отмене

лечения служит скорость роста менее 2,5 см в год и костный возраст, превышающий 14 лет для девочек и 16 лет для мальчиков.

У некоторых больных, получавших ГР, впоследствии развивается лейкоз. Риск лейкоза в таких случаях почти в 2 раза выше, чем в общей популяции. Пока неясно, связано ли это с эффектом самого гормона или с последствиями облучения детей по поводу краниофарингиом и других опухолей мозга. К другим побочным эффектам терапии ГР относятся повышение ВЧД, остеохондропатия головки бедренной кости, гинекомастия и усиление сколиоза. В первые 1–2 нед. лечения увеличивается содержание воды в организме. До лечения уровень инсулина натощак и после еды, как правило, снижен; заместительная терапия ГР нормализует его. Сахарный диабет развивается редко. У больных, получавших экстракты из трупных гипофизов, риск болезни Крейтцфельда–Якоба сохраняется по крайней мере в течение 10–15 лет. Использование рекомбинантного гормона исключает этот риск.

Эффект ГР максимален в первый год терапии и с каждым последующим годом ослабевает. У некоторых больных лечение приводит к обратимому гипотиреозу. Поэтому у всех получающих ГР больных следует периодически проверять функцию щитовидной железы. При гипопитуитаризме гипоталамического генеза эффективность ГРРГ не уступает таковой ГР, но лечение ГРРГ требует ежедневных подкожных инъекций. При синдроме Ларона и, вероятно, у больных с делециями гена *GH1* и высоким титром антител к экзогенному ГР можно использовать рекомбинантный ИФР-1.

ГР в дозах, применяемых для лечения классического дефицита этого гормона, обычно ускоряет и рост детей без дефицита ГР. В настоящее время пытаются выяснить все виды низкорослости, при которых лечение СТГ может оказаться полезным. В США ГР одобрен в качестве средства лечения низкорослости при синдроме Тернера, конечной стадии ХПН перед трансплантацией почки, синдроме Прадера–Вилли, а также при внутриутробной задержке роста. Влияние ГР на окончательный рост при всех других причинах низкорослости неизвестно. Длительное лечение обходится дорого, и оценка его эффективности в таких случаях требует проспективных исследований.

Заместительная терапия должна учитывать и дефицит других гипофизарных гормонов. Боль-

ным с дефицитом ТТГ следует назначать тиреоидные гормоны в полных заместительных дозах. При дефиците АКТГ оптимальные дозы гидрокортизона не превышают 10 мг/м² в сутки. Во время каких-либо заболеваний и перед оперативным вмешательством дозу гидрокортизона увеличивают. При частичной гормональной недостаточности лечение нередко откладывают до завершения периода роста. В случае дефицита гонадотропинов половые стероиды назначают в тот срок, когда костный возраст достигает значений, соответствующих обычному возрасту начала полового развития. При микропении 1–2 трехмесячных курса внутримышечных инъекций тестостерона ципионата или тестостерона энантата (25 мг/мес.) нормализуют размер полового члена, не слишком влияя на созревание скелета.

Литература

- Abdul-Latif H., Leiberman E., Brown M. R.* et al. Growth hormone deficiency type IB caused by cryptic splicing of the GH-1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 21.
- Berg M. A., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L.* et al. Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorian patients with Laron syndrome. *Hum Mutat* 1992; 1: 24.
- Cara J. F., Kreiter M. L., Rosenfield R. L.* Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: Effect of combination therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *J Pediatr* 1992; 120: 709.
- Carel J. C., Ecosse E., Nicolino M.* et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: Observational follow up of the French population based registry. *Br Med J* 2002; 325: 70–3.
- Committee on Drugs and Committee on Bioethics: Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997; 99: 122.
- Dean H. J., Bishop A., Winter J. S. D.* Growth hormone deficiency in patients with histiocytosis. *J Pediatr* 1986; 109: 615.
- de Zegher F., Albertsson-Wikland., Wilton P.* et al. Growth hormone treatment of short children born short for gestational age: Metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl* 1986; 417: 27.
- Donaldson D. L., Hallowell J. G., Pan E.* et al. Growth hormone secretory profiles: Variation on consecutive nights. *J Pediatr* 1989; 115: 51.
- Duquesnoy P., Sobrier M. L., Duriez B.* et al. A single amino acid substitution in the exoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor confers familial GH resistance (Laron syndrome) with positive GH-binding activity by abolishing receptor homodimerization. *EMBO J* 1994; 13: 1386.
- Finkelstein B. S., Imperiale T. F., Speroff T.* et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 230–40.
- Fluck C., Deladoey J., Rutishauser K.* et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of arg to cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 84: 50.
- Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3998.
- Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L., Fielder P. J.* et al. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador: Clinical and biochemical phenotype in two populations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 417.
- Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995; 127: 857.
- Guyda H.* Four decades of growth hormone treatment for short children: What have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 84: 4307.
- Guyda H. J.* Growth hormone testing and the short child. *Pediatr Res* 2000; 48: 579–80.
- Haverkamp F., Eiholzer U., Ranke M. B.* et al. Symptomatic versus substitution growth hormone therapy in short children: From auxology towards a comprehensive multidimensional assessment of short stature and related interventions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 403.
- Herman S. P., Baggenstoss A. M., Clothier M. D.* Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. *J Pediatr* 1975; 87: 892.
- Hintz R. L., Attie K. M., Baptista J.* et al. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 557.
- Job J. C., Chaussain J. L., Job B.* et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996; 39: 354.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y.* et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 409: 194.
- Littley M. D., Shalet S. M., Beardwell C. G.* et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 363.
- Lovinger R. D., Kaplan S. L., Grumbach M. M.* Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia

- and microphallus: Four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 1975; 87: 1171.
- MacGillivray M. H., Blethen S. L., Buchlis J. G.* et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: How physiologic? *Pediatrics* 1998; 102: 527.
- Netchine I., Sobrier M. L., Krude H.* et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genet* 2000; 25: 182.
- Parks J. S., Brown M. R., Hurley D. L.* et al. Heritable disorders of pituitary development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4362.
- Pena-Almazan S., Buchlis J., Miller S.* et al. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5691-4.
- Pfaffle R. W., DiMattia G. E., Parks J. S.* et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992; 257: 1118.
- Pinto G., Netchine I., Sobrier M. L.* et al. Pituitary stalk interruption syndrome: A clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3450.
- Radovick S., Nations M., Du Y.* et al. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992; 257: 1115.
- Ranke M. B., Lindberg A.* Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: Results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 417: 18.
- Rosenbloom A. R., Almonte A. S., Brown M. R.* et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 50.
- Rosenfeld R. G., Rosenbloom A. L., Guevara-Aguirre J.* Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev* 1994; 15: 369.
- Saenger P.* Growth hormone in growth hormone deficiency. *Br Med J* 2002; 325: 58-9.
- Semina E. V., Reiter R., Leysens N. J.* et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 392.
- Skuse D., Albanese A., Stanhope R.* et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth hormone insufficiency. *Lancet* 1996; 348: 353.
- Sorkin J. A., Davis P. C., Meacham L. R.* et al. Optic nerve hypoplasia: absence of posterior pituitary bright signal on magnetic resonance imaging correlates with diabetes insipidus. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 717.
- Szeto D. P., Rodriguez-Estaban C., Ryan A. K.* et al. Role of the Bicoid-related home-odomain factor Pitx1 in specifying hindlimb morphogenesis and pituitary development. *Genes Dev* 1999; 13: 484.
- Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y.* et al. Short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; 334: 432.
- Tanaka T., Satoh M., Yasunaga T.* et al. GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 623.
- Traggiai C., Stanhope R.* Endocrinopathies associated with midline cerebral and cranial malformations. *J Pediatr* 2002; 140: 252-5.
- Walker J. M., Bond S. A., Voss L. D.* et al. Treatment of short normal children with growth hormone: A cautionary tale? *Lancet* 1990; 336: 1331.
- Wilson D. M., Dotson R. J., Neely E. K.* et al. Effects of estrogen on growth hormone following clonidine stimulation. *Am J Dis Child* 1993; 147: 63.
- Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O.* et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor gene. *N Engl J Med* 1996; 35: 1363.
- Wu W., Cogan J. D., Pfaffle R. W.* et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998; 18: 147.

Глава 148

Несахарный диабет

Дэвид Т. Брео (David T. Breault),
Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)

Несахарный диабет проявляется полиурией и полидипсией. Его причиной может быть как дефицит АДГ (центральный несахарный диабет), так и нечувствительность почек к действию АДГ (нефрогенный несахарный диабет — ННД). В основе того и другого лежат либо наследственные дефекты, и тогда заболевание проявляется у новорожденных, либо различная приобретенная патология (вторичный несахарный диабет).

ФИЗИОЛОГИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

Узкие границы колебаний осмоляльности и объема внеклеточной жидкости — необходимое условие нормальной структуры и функции клеток. Осмоляльность внеклеточной жидкости зависит почти исключительно от потребления и экскреции воды, а ее объем — от потребления и экскреции натрия.

В регуляции осмоляльности плазмы и внутрисосудистого объема тесно взаимодействуют эндокринные, нервные, поведенческие и паракринные механизмы (рис. 148.1). Осмоляльность плазмы регулируется в основном АДГ, секретлируемым задней долей гипофиза, тогда как объем внеклеточной жидкости — ренин-ангиотензин-альдостероновой системой с участием АДГ и семейства натрийуретических пептидов.



Рис. 148.1. Регуляция секреции АДГ и осмоляльности плазмы. Гиперосмоляльность, гиповолемия и артериальная гипотония воспринимаются соответственно осморецепторами, рецепторами объема (волюморекцепторами) и барорецепторами, что стимулирует секрецию АДГ и вызывает чувство жажды. АДГ, действуя на почки, усиливает реабсорбцию воды (антидиурез). Жажда повышает потребление воды. Эта двойная отрицательная обратная связь приводит к уменьшению гиперосмоляльности или артериальной гипотонии/гиповолемии. Другими стимулами секреции АДГ являются тошнота, гипогликемия и боль (Muglia L. J., Majzoub J. A. Disorders of the posterior pituitary. In: Pediatric Endocrinology, 2nd ed. / M. A. Sperling (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002)

АДГ, состоящий из 9 аминокислотных остатков, обладает не только антидиуретической, но и вазопрессорной активностью. Он синтезируется в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса и по аксонам поступает в заднюю долю гипофиза, где находится до выхода в общий кровоток. Время его полужизни в крови составляет 5 мин. Помимо осмотических стимулов, секрецию АДГ усиливает значительное (более чем на 8%) уменьшение внутрисосудистого объема и давления. Изменения этих параметров передаются в ЦНС по нервным волокнам, отходящим от дуги

аорты (каротидного синуса), а также от предсердий и легочных вен. Осмотические и гемодинамические стимулы действуют синергично.

Ощущение жажды регулируется корковыми и гипоталамическими нейронами. Жажда возникает при осмоляльности плазмы около 293 мосм/кг, что примерно на 10 мосм/кг превышает осмотический порог секреции АДГ. Поэтому при гиперосмоляльности секреция АДГ начинается раньше, чем возникает чувство жажды, что приводит к задержке воды в организме. После приема жидкости секреция АДГ быстро подавляется через хеморецепторы полости рта и глотки.

Основное влияние АДГ на почки реализуется через рецепторы типа V2, локализованные главным образом на клетках собирательных трубочек, толстого отдела восходящего колена петли Генле и около клубочковых канальцев. У человека ген рецептора V2 расположен на длинном плече X-хромосомы (участок Xq28); дефекты этого генного локуса ассоциируются с врожденным сцепленным с X-хромосомой несхарным диабетом, резистентным к АДГ. Активация рецепторов типа V2 на базолатеральной поверхности клеток повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ, что приводит к встраиванию водных каналов (структур, образованных белком аквапорином-2) в апикальную (люминальную) мембрану клеток. В результате становится возможным пассивное перемещение воды по осмотическому градиенту из просвета собирательных трубочек в гипертоническую среду интерстициальной ткани мозгового вещества почек. Моча при этом становится более концентрированной. В отличие от аквапорина-2, аквапорин-3 и -4 локализованы на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек, а аквапорин-1 экспрессируется в проксимальных канальцах. Образованные этими белками водные каналы также могут участвовать в процессах реабсорбции воды.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП), впервые выделенный из ткани предсердия, оказывает важное влияние на водно-солевой обмен. Он стимулирует выведение натрия с мочой, тормозит его реабсорбцию и угнетает секрецию АДГ. ПНП синтезируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, регулируя, по-видимому, расслабление стенок артерий. В головном мозге он синтезируется вместе с другими членами семейства натрийуретических пептидов, физиологическая роль которых пока не определена.

Обследование больного с полиурией, полидипсией и гипернатриемией

У детей иногда трудно установить причину полиурии и полидипсии (выделение и потребление воды более 2 л/м² в сутки) (бокс 148.1). Грудные дети часто бывают раздражительными и плохо развиваются. Отмечается перемежающаяся лихорадка. При подозрении на несахарный диабет следует тщательно собрать анамнез, выяснив точное количество жидкости, потребляемой и выводимой за сутки, а также характер мочеиспускания (например, наличие никтурии, первичного или вторичного энуреза). При физикальном обследовании определяют степень обезвоживания больного и отмечают любые признаки зрительных нарушений, патологии ЦНС и дефицита других гипофизарных гормонов.

♦ Бокс 148.1. Дифференциальная диагностика полиурии и полидипсии

Несахарный диабет (НД)

Центральный НД

- Наследственный (аутосомно-доминантный)
- Приобретенный:
 - травма (хирургическая или несчастный случай)
 - врожденный порок развития
 - новообразование
 - инфильтративное, аутоиммунное или инфекционное заболевание
 - лекарственные препараты

Нефрогенный НД

- Наследственный (X-сцепленный, аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный)
- Приобретенный:
 - гиперкальциемия, гипокалиемия
 - лекарственные препараты
 - болезнь почек

Первичная полидипсия

Сахарный диабет

В случаях патологической полиурии или полидипсии необходимо определять осмоляльность сыворотки крови, содержание натрия, калия, азота мочевины, креатинина, глюкозы и кальция в крови; исследуют осмоляльность мочи, ее удельный вес и содержание глюкозы в ней. При осмоляльности сыворотки крови более, а мочи менее 300 мосм/кг диагностируют несахарный диабет. Осмоляльность сыворотки крови менее 270 мосм/кг, а мочи более 600 мосм/кг практически исключает этот диагноз. В тех случаях патологической полиурии или по-

лидипсии, когда осмоляльность сыворотки крови менее 300 мосм/кг, но более 270 мосм/кг, показана проба с лишением жидкости, которая может подтвердить диагноз несахарного диабета и позволяет отличить центральную его форму от нефрогенной.

После нейрохирургических операций на центральный несахарный диабет указывает осмоляльность сыворотки крови выше 300 мосм/кг в сочетании с меньшей осмоляльностью мочи. Полиурию как следствие центрального несахарного диабета после операций важно отличать от полиурии, связанной с усиленным выведением жидкости, полученной во время операции. В обоих случаях может выделяться большое количество (> 200 мл/м²/ч) разведенной мочи. Однако при несахарном диабете осмоляльность сыворотки выше, чем у больных с усиленным послеоперационным диурезом.

148.1. ПРИЧИНЫ ГИПЕРНАТРИЕМИИ¹

Центральный несахарный диабет

Центральный несахарный диабет может иметь множество причин, в том числе мутации гена АДГ, повреждения секретирующих АДГ нейронов при травмах (случайных или хирургических), врожденные пороки развития гипоталамуса или гипофиза, опухоли, инфильтративные, аутоиммунные и инфекционные заболевания, поражающие секретирующие АДГ нейроны или пути транспорта этого гормона в гипофиз, а также ускорение распада АДГ. Примерно у 10% детей с центральным несахарным диабетом его причина остается невыясненной (идиопатический несахарный диабет). Центральному несахарному диабету может сопутствовать дефицит и других гипофизарных гормонов (см. гл. 147).

Аутосомно-доминантный центральный несахарный диабет обычно проявляется в первые 5 лет жизни. В его основе лежат различные мутации гена АДГ. Недостаточность этого гормона характерна и для *синдрома Вольфрама* (несахарный и сахарный диабет, атрофия зрительных нервов и глухота). Ген, дефекты которого ассоциированы с синдромом Вольфрама, известен, но его функция не установлена. Центральный несахарный диабет и нарушения чувства жажды могут сопутствовать

¹ См. также п. 110.2.

врожденным аномалиям головного мозга — септооптической дисплазии с агенезией мозолистого тела, синдрому Кабуки, голопрозэнцефалии и семейной гипоплазии гипофиза с отсутствием его ножки. Несахарный диабет у детей встречается при синдроме пустого турецкого седла, что может быть следствием нераспознанного инфаркта гипофиза.

К центральному несахарному диабету часто приводят травмы основания черепа и хирургические вмешательства в области гипоталамуса и гипофиза. После таких операций в первые 12–24 ч обычно возникает транзиторный несахарный диабет (1-я фаза), после чего (2-я фаза) развивается синдром гиперсекреции АДГ, длящийся до 10 сут, и, наконец, 3-я фаза — постоянный несахарный диабет. Начальная фаза может быть следствием местного отека, препятствующего секреции АДГ, а 2-я фаза — результатом нерегулируемого выделения АДГ погибающими нейронами. Постоянный несахарный диабет развивается при разрушении более 90 % нейронов, секретирующих АДГ.

Учитывая анатомическое распределение АДГ-секретирующих нейронов в большой области гипоталамуса, опухоли, вызывающие несахарный диабет, должны быть либо очень крупными и захватывать окружающую ткань, либо расположенными вблизи основания гипоталамуса, где сходятся аксоны АДГ-секретирующих нейронов перед их вхождением в заднюю долю гипофиза. Именно в этой области, как правило, возникают герминомы и пинеаломы, чаще других первичных опухолей мозга сопровождающиеся несахарным диабетом. Герминомы могут иметь очень небольшие размеры и выявляться при МРТ лишь спустя несколько лет после возникновения полиурии. Поэтому кроме серийных МРТ у детей с идиопатическим или необъяснимым несахарным диабетом следует определять в крови содержание β -субъединицы ХГ, часто секретируемой герминомами и пинеаломами. Очень крупные краниофарингиомы и глиомы зрительного нерва также могут вызывать несахарный диабет, хотя чаще он развивается после хирургической резекции этих опухолей. Злокачественные заболевания крови, например острый миелолейкоз, приводят к несахарному диабету за счет инфильтрации ножки гипофиза и турецкого седла.

К инфильтративным заболеваниям, обычно сопровождающимся несахарным диабетом, относятся гистиоцитоз Х и лимфоцитарный гипофизит. Последний служит причиной почти 50 % случаев

идиопатического центрального несахарного диабета. При инфекционных и воспалительных процессах в основании головного мозга центральный несахарный диабет чаще бывает транзиторным. Угнетают секрецию АДГ и такие вещества, как этанол, фенитоин, антагонисты опиатов, галотан и α -адренергические средства.

Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный несахарный диабет (АДГ-резистентный) может быть наследственным и приобретенным. Первый встречается реже, но протекает тяжелее. Полиурия и полидипсия при наследственных формах ННД обычно проявляются в первые недели после рождения, но иногда и позднее — после отнятия от груди или при удлинении времени ночного сна. У многих детей грудного возраста развиваются лихорадка, рвота и обезвоживание. Потребление большого количества воды в ущерб калорийной пище приводит к задержке роста. Длительное потребление и выведение большого объема воды может стать причиной гидронефроза и расширения мочеточников и мочевого пузыря.

В основе врожденного сцепленного с X-хромосомой нефрогенного диабета лежат инактивирующие мутации гена рецептора типа V2, в основе аутосомно-рецессивной формы — дефекты гена аквапорина-2, а аутосомно-доминантной — мутации этого гена, нарушающие процессинг мРНК.

Приобретенный ННД может быть следствием гиперкальциемии или гипокалиемии и действия таких лекарственных веществ, как литий, демеклоцилин, фоскарнет, клозапин, амфотерицин, метициллин и рифампицин. Нарушение способности почек концентрировать мочу наблюдается также при закупорке мочеточников, ХПН, поликистозе почек, медуллярной кистозной болезни, синдроме Шегрена и серповидноклеточной анемии. К снижению осмоляльности интерстициальной ткани мозгового вещества почек и, как следствие, к ННД приводит сниженное потребление белка и натрия и чрезмерное потребление воды (как это бывает при первичной полидипсии).

Лечение центрального несахарного диабета

Жидкостная терапия. При сохранности механизмов регуляции жажды и свободном доступе

к питью у больного с полным несахарным диабетом осмоляльность плазмы и концентрация натрия в ней может удерживаться на верхней границе нормы, хотя это и требует соблюдения особого режима. Новорожденные и грудные дети зачастую лучше переносят большие объемы жидкости (3 л/м² в сутки), даваемой в виде питательных растворов. Аналоги АДГ при высоком облигатном потреблении жидкости противопоказаны, поскольку могут вызвать опасную для жизни гипонатриемию.

Аналоги АДГ. Центральным несахарным диабет у детей более старшего возраста лучше всего компенсируется длительно действующим аналогом АДГ десмопрессинном. Десмопрессин выпускается в виде интраназального препарата (начинает действовать через 5–10 мин) и в таблетках (начало действия через 15–30 мин). Интраназальный препарат (10 мкг/0,1 мл) можно вводить с помощью пипетки (что позволяет точнее дозировать его) или аэрозоли. Нужную дозу подбирают эмпирически, исходя из желаемой продолжительности блокады диуреза. Для лечения энуреза у старших детей, как правило, применяют аэрозольный препарат в дозе 10 мкг (0,1 мл) на 1 вдох. Такое лечение при энурезе является временной мерой, поскольку десмопрессин не устраняет причину заболевания, а его применение требует осторожности. Во избежание водной интоксикации следует ежедневно оставлять больному между введением повторных доз хотя бы 1 ч для мочеиспускания. Дозы таблетированного десмопрессина должны превышать интраназальные не менее чем в 10 раз. Безопасные и эффективные дозы для детей составляют 25–300 мкг каждые 8–12 ч.

Водный раствор АДГ. При центральном несахарном диабете, остро развившемся после нейрохирургических операций, используют синтетический водорастворимый АДГ (питрессин). Во время торможения диуреза общее потребление жидкости обычно ограничивают до 1 л/м² в сутки. Типичная доза для внутривенного введения — 1,5 мЕД/кг/ч; концентрация АДГ в крови при этом достигает 10 пг/мл. Иногда при остром несахарном диабете, развившемся после операций на гипоталамусе (но не после трансфеноидальных резекций гипофиза), приходится создавать более высокие концентрации АДГ в крови (вероятно, из-за появления вещества, ингибирующего секрецию этого гормона), но не

выше 1000 пг/мл, иначе это может вызвать некроз кожи, рабдомиолиз и нарушение сердечного ритма. Внутривенную инфузию АДГ как можно скорее заменяют приемом жидкостей внутрь. При сохранности механизмов регуляции жажды это позволяет поддерживать нужную осмоляльность плазмы.

Лечение нефрогенного несахарного диабета

Лечение приобретенного ННД направлено на устранение его причины (например, отмена определенных лекарственных средств, коррекция гиперкальциемии и гипокалиемии, устранение обструкции мочеточников). Врожденный ННД лечить труднее. Главное — обеспечить возможность максимального роста ребенка высококалорийным питанием и исключить резкое обезвоживание. Отношение калорийных продуктов к осмотической нагрузке (< 1 ммоль/кг натрия) должно быть достаточно высоким, чтобы свести к минимуму объем мочи, необходимый для выведения растворенных в плазме веществ. Однако даже при рано начатом лечении, часто отмечается задержка роста и умственного развития.

При ННД стремятся к снижению общего диуреза и назначают тиазидные диуретики, которые стимулируют экскрецию натрия и замедляют СКФ, что усиливает реабсорбцию воды и натрия в проксимальных почечных канальцах. Для большего снижения полиурии вместе с тиазидными диуретиками назначают индометацин и амилорид. В некоторых случаях применяют высокие дозы десмопрессина в сочетании с индометацином. Эти средства эффективны лишь при сохранении некоторой возможности взаимодействия рецепторов V2 с АДГ.

Литература

- Knoers N., Monnens L. H.* Nephrogenic diabetes insipidus: Clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 476–82.
- Maghnie M., Cosi G., Genovaese E. et al.* Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 988–1007.
- Mughla L. J., Majzoub J. A.* Disorders of the posterior pituitary. In: *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. / M. A. Sperling (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.

Глава 149

Другие нарушения метаболизма и действия антидиуретического гормона

Дэвид Т. Брео (David T. Breault),
Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)

Тяжелые заболевания у детей обычно сопровождаются гипонатриемией (уровень натрия менее 130 мэкв/л). Ее основные причины: 1) снижение внутрисосудистого объема, 2) чрезмерная потеря соли и 3) чрезмерная нагрузка гипотоническими растворами, особенно в грудном возрасте. Синдром гиперсекреции АДГ у детей встречается редко, и гипонатриемия, связанная с избытком АДГ, наблюдается обычно лишь при введении этого гормона.

При подозрении на гипонатриемию оценивают прежде всего ОЦК. О гипо- или гиперволемии судят на основании данных анамнеза и физикального обследования (в том числе динамики массы тела), а также по состоянию жизненно важных функций. Диагноз подтверждают результатами определения уровня электролитов в сыворотке крови, мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, содержания натрия в моче, ее удельного веса и осмоляльности (см. п. 110.2) (табл. 149.1 и 149.2).

Причины гипонатриемии

Синдром гиперсекреции АДГ. Для синдрома гиперсекреции АДГ характерны гипонатриемия, относительно высокая концентрированность мочи (> 130 мосм/л), нормальный или слегка увеличенный объем плазмы, содержание натрия в моче на верхней границе нормы и низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. У детей этот синдром встречается редко и в большинстве случаев является следствием избыточного введения АДГ при

Таблица 149.1

Дифференциальная диагностика гипонатриемии

Состояние	Внутрисосудистый объем	Уровень натрия в моче
Общее обезвоживание	Низкий	Низкий
Снижение эффективного объема плазмы	Низкий	Низкий
Первичная потеря соли	Низкий	Низкий
Мозговой сольтеряющий синдром	Низкий	Очень высокий
Синдром гиперсекреции АДГ	Высокий	Высокий
Снижение экскреции свободной воды	Нормальный или высокий	Нормальный или высокий
Первичная полидипсия	Нормальный или высокий	Нормальный
Псевдогипонатриемия	Нормальный	Нормальный
Искусственная гипонатриемия	Нормальный	Нормальный

Таблица 149.2

Клинические особенности синдрома гиперсекреции АДГ, мозгового сольтеряющего синдрома и центрального несахарного диабета

Клинический параметр	Синдром гиперсекреции АДГ	Мозговой сольтеряющий синдром	Центральный несахарный диабет
Уровень натрия в сыворотке крови	Низкий	Низкий	Высокий
Объем мочи	Нормальный или низкий	Высокий	Высокий
Уровень натрия в моче	Высокий	Очень высокий	Низкий
Внутрисосудистый объем	Нормальный или высокий	Низкий	Низкий
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови	Низкий	Нормальный или высокий	Высокий
Уровень АДГ	Высокий	Низкий	Низкий

лечении центрального несахарного диабета. К его развитию могут приводить также энцефалит, опухоли головного мозга, травмы головы и психические заболевания. Иногда этот синдром возникает после генерализованных судорожных припадков, после длительной тошноты, при пневмонии, туберкулезном менингите или ВИЧ-инфекции. В качестве 2-й фазы трехфазной реакции он наблюдается почти у 35% больных в 1-ю неделю после хирургических операций на гипоталамо-гипофизарной области мозга (см. гл. 148) и, вероятно, является результатом ретроградной дегенерации нейронов и высвобождения АДГ. К лекарственным средствам, которые, стимулируя секрецию АДГ или имитируя его действие, часто приводят к гипонатриемии, относятся карбамазепин, хлорпропамид, винбластин, винкристин и трициклические антидепрессанты.

Общее обезвоживание вначале проявляется симптомами гипернатриемии и гиперосмоляльности плазмы, что активизирует секрецию АДГ и приводит к снижению экскреции воды. По мере усиления обезвоживания основными стимулами секреции АДГ становится гиповолемия и/или артериальная гипотония, экскреция воды снижается еще больше. Из-за замедления СКФ и одновременной активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон уровень натрия в моче падает (обычно ниже 10 мэкв/л).

Первичная потеря соли. Гипонатриемия бывает следствием первичной потери натрия хлорида, как это происходит при некоторых заболеваниях почек (врожденный поликистоз почек, острый интерстициальный нефрит, ХПН), ЖКТ (гастроэнтерит) или потовых желез (муковисцидоз). Однако гипонатриемия возникает не только вследствие потери соли, так как эта потеря приводит к гиповолемии, которая стимулирует секрецию АДГ. Потерей соли сопровождается также недостаточность минералокортикоидной функции надпочечников, псевдогипоальдостеронизм (иногда наблюдаемый у детей с обструкцией или инфекцией мочевых путей) и прием диуретиков.

Снижение эффективного объема плазмы. Гипонатриемия может быть результатом снижения эффективного объема плазмы, которое имеет место при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, ИВЛ в режиме ПДКВ, обширных ожогах, бронхолегочной дисплазии новорожденных, муковисцидозе с обструкцией и тяжелой бронхиальной астме. Снижение минутного объема сердца приводит к уменьшению экс-

креции воды и натрия, как при общем обезвоживании, и стимулирует секрецию АДГ. При снижении минутного объема и растяжении предсердий (например, при застойной сердечной недостаточности или заболеваниях легких) возрастает концентрация ПНП в крови, который увеличивает выведение натрия и приводит к гипонатриемии. У таких больных моча обычно содержит очень небольшое количество натрия. В то же время из-за активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон общее содержание натрия в организме (в отличие от обезвоженных больных) возрастает и развиваются периферические отеки.

Первичная полидипсия. Интактные почки способны выводить мочу, разведенную до 50 мосм/кг. Чтобы справиться с суточной осмотической нагрузкой в 500 мосм/м², экскреция мочи должна составлять 10 л/м² в сутки. Поэтому во избежание гипонатриемии при нормальной функции почек количество потребляемой воды в сутки не должно превышать 10 л/м². Однако организм новорожденных не способен разводить мочу в такой степени, и при потреблении воды больше 4 л/м² в сутки (примерно 60 мл/ч) детям грозит водная интоксикация. Замена грудного молока или питательных смесей чистой водой без электролитов может вызвать у ребенка гипонатриемические судороги.

Снижение экскреции свободной воды. К гипонатриемии вследствие снижения экскреции свободной воды, даже в отсутствие повышенной секреции АДГ, могут привести недостаточность надпочечников или щитовидной железы либо прямое действие фармакологических веществ на почки. Для нормальной экскреции свободной воды необходимы как минерало-, так и глюкокортикоиды, причем их эффекты не зависят от АДГ. Поэтому при необъяснимой гипонатриемии следует проверить функцию надпочечников и щитовидной железы. При сочетании несахарного диабета с надпочечниковой недостаточностью гипонатриемия иногда относят на счет только надпочечниковой недостаточности, а потребность в АДГ выясняется лишь после назначения глюкокортикоидов. Некоторые фармакологические средства угнетают выведение воды почками и вызывают гипонатриемия, действуя непосредственно на нефрон. К ним относятся циклофосфамид (в высоких дозах), винбластин, цисплатин и карбамазепин.

Мозговой сольтеряющий синдром, развивающийся при нарушениях ЦНС (опухолы головного

мозга, травмы головы, гидроцефалия, нейрохирургические операции, инсульты, смерть мозга), обусловлен, по-видимому, гиперсекрецией ПНП. Гипонатриемия при этом сопровождается повышенной экскрецией натрия с мочой (часто — более 150 мэкв/л), увеличением диуреза и гиповолемией. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови нормален или повышен, секреция АДГ снижена, а концентрация ПНП увеличена (> 20 пмоль/л). Таким образом, этот синдром отличается от синдрома гиперсекреции АДГ, при котором диурез либо не изменяется, либо возрастает, ОЦК остается нормальным, содержание мочевой кислоты снижается, концентрация натрия в моче повышается лишь в умеренной степени, а уровень АДГ в сыворотке крови превышает норму. Различать эти два состояния необходимо, поскольку они требуют разных лечебных мероприятий.

Псевдогипонатриемия и другие причины гипонатриемии. Причиной псевдогипонатриемии может быть гипертриглицеридемия. Повышенный уровень липидов приводит к относительному снижению содержания воды в плазме. Поскольку электролиты растворены в водной фазе сыворотки, их концентрация при расчете на общий объем плазмы оказывается сниженной. Однако при расчете на содержание воды в сыворотке крови их уровень остается нормальным. Ложная гипонатриемия может быть и результатом отбора пробы крови выше места внутривенного введения гипотонических растворов.

Гипонатриемией сопровождается и гипергликемия, вызывающая поступление воды из внесосудистого во внутрисосудистое пространство. При возрастании концентрации глюкозы в крови на каждые 100 мг% (выше уровня 100 мг%) содержание натрия снижается на 1,6 мэкв/л. В нормальных условиях глюкоза осмотически неактивна и не стимулирует секрецию АДГ, поскольку ее концентрации по обе стороны клеточной мембраны свободно уравниваются. Однако при дефиците инсулина и гипергликемии глюкоза действует как осмотический фактор, так как не поступает в осмочувствительные клетки, и по обе стороны их мембраны возникает осмотический градиент, который стимулирует секрецию АДГ.

Лечение гипонатриемии

При общем обезвоживании и гиповолемии следует вводить солевые растворы (например, физиологиче-

ский или раствор Рингера с лактатом). Вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вводимый натрий активно задерживается в организме, ОЦК восстанавливается, концентрация АДГ падает, что быстро приводит к водному диурезу. Гипонатриемию нельзя устранять слишком быстро, иначе может развиваться центральный миелинолиз, характеризующийся демиелинизацией нейронов на отдельных участках головного мозга и грозящий его необратимым повреждением.

Лечить гипонатриемию, обусловленную снижением эффективного объема плазмы (при нарушении функций сердца, печени, почек и легких), гораздо сложнее. Наиболее эффективной терапией является устранение основного системного нарушения, но именно этого труднее всего добиться. Примером может служить быстрое наступление водного диуреза и устранение гипонатриемии при восстановлении минутного объема сердца и падении концентрации АДГ у больных после отмены ИВЛ в режиме ПДКВ.

Гипонатриемия вследствие первичной потери соли требует восполнения уровня натрия путем введения солевого раствора. Сначала для компенсации потерь воды и натрия с мочой внутривенно вводят раствор натрия хлорида в концентрации 150–450 мэкв/л в зависимости от степени потери соли, затем назначают прием соли внутрь. Это принципиально отличается от лечебных мероприятий при синдроме гиперсекреции АДГ, при котором основная цель заключается в ограничении приема жидкости без добавления натрия.

Неотложные меры при гипонатриемии. Острая гипонатриемия (развившаяся менее чем за 12 ч) или падение концентрации натрия в сыворотке крови ниже 120 мэкв/л могут быть причиной сонливости, психоза, комы или генерализованных судорог, особенно у маленьких детей. При острой гипонатриемии происходит набухание клеток, что ведет к нарушению функций нейронов или грыже мозга. Лечение сводится к ограничению жидкости и быстрому введению гипертонического (3%) раствора натрия хлорида. Содержание натрия в сыворотке крови следует доводить лишь до уровня, устраняющего психические симптомы. В любом случае скорость введения солевого раствора не должна превышать 0,5 мэкв/л/ч, или 12 мэкв/л/сут.

Лечение синдрома гиперсекреции АДГ. наилучший способ лечения хронического синдрома гиперсекреции АДГ — ограничение приема жидко-

сти. В условиях максимального антидиуреза (осмолальность мочи — 1000 мосм/кг), чтобы справиться с облигатной суточной нагрузкой в 500 мосм/м², почки должны выводить 500 мл/м² воды. С учетом 500 мл/м² воды, теряемой в сутки не через почки, предотвращение гипонатриемии требует ограничения приема жидкости до 1000 мл/м² в сутки. У грудных детей этого может не хватать для обеспечения нужной калорийности питания (см. выше). В таких случаях иногда приходится с помощью демеклоцилина создавать ННД, чтобы ребенок получал достаточное для роста количество жидкой пищи.

Лечение мозгового сольтеряющего синдрома. Как и при любом другом виде общего обезвоживания, лечение направлено на восстановление внутрисосудистого объема растворами натрия хлорида. Следует также пытаться устранить причину этого синдрома, который обычно развивается вследствие острого повреждения головного мозга. Лечение предусматривает компенсацию текущих потерь натрия с мочой (объем за объем).

Литература

- Albanese A., Hindmarsh P., Stanhope R. Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults. Arch Dis Child 2001; 85: 246–51.
- Muglia L. J., Majzoub J. A. Disorders of the posterior pituitary. In: Pediatric Endocrinology, 2nd ed. / M. A. Sperling (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.

Глава 150

Гиперпитуитаризм, высокорослость и синдромы ускоренного роста

Пинкус Коэн (Pinchas Cohen)

Гиперпитуитаризм

Первичный гиперпитуитаризм в детском возрасте встречается редко, но вторичная гиперсекреция гормонов гипофиза — обычное явление в тех случаях, когда из-за отсутствия реакции органов-мишеней нарушается отрицательная обратная связь с гипофизом. Это наблюдается при первичном ги-

погонадизме, первичной надпочечниковой недостаточности и т. п. Первичный гипотиреоз может приводить к увеличению и эрозии стенок турецкого седла, а иногда и к повышению ВЧД. В отличие от изменений, характерных для первичных опухолей гипофиза, все это после устранения гипотиреоза исчезает. К гиперплазии гипофиза приводит и его чрезмерная стимуляция эктопически продуцируемыми либеринами. Так, секреция КРГ или ГРРГ различными опухолями может быть причиной синдрома Кушинга или акромегалии.

Редкие у детей активные аденомы гипофиза секретируют преимущественно АКТГ, пролактин или ГР. Аденомы, секретирующие гонадотропины или ТТГ, как правило, развиваются лишь в зрелом возрасте. Причиной преждевременного полового развития могут быть гипоталамические гамартомы, секретирующие ГнРГ. Предполагается роль гипоталамических либеринов в генезе и других опухолей гипофиза, например при синдроме МакКьюна–Олбрайта, при котором опухоль гипофиза обусловлена конститутивной активирующей мутацией гена α -субъединицы G-белка.

Высокорослость

Согласно нормальному распределению, рост на 2 SD выше среднего должен быть всего у 2,5% населения. Однако в современном обществе существует своего рода культ высокого роста, и поэтому мало кто жалуется на высокорослость (в Европе несколько чаще, чем в Северной Америке). Даже женщины стремятся стать выше, хотя быстро растущие девочки все еще иногда обращаются к врачам за помощью. Нельзя забывать, что высокий рост или его чрезмерная скорость могут быть признаком серьезных заболеваний.

Дифференциальная диагностика высокорослости. Причины высокорослости у детей и подростков перечислены в табл. 150.1. Первое место с большим отрывом занимает семейная или конституциональная высокорослость (вариант нормы). В этих случаях почти всегда можно обнаружить высоких людей среди родственников. Органическая патология отсутствует. Высокий ребенок часто чувствует себя прекрасно, и беспокойство проявляют только родители, вспоминая собственные переживания в подростковые годы. Физикальное и лабораторное (если проводится) исследования не выявляют каких-либо отклонений от нормы.

Таблица 150.1

Дифференциальная диагностика высокорослости и синдромов макросомии

Макросомия плода	Сахарный диабет у матери Церебральный гигантизм (синдром Сотоса) Синдром Вивера Синдром Беквита–Видемана Другие синдромы гиперпродукции ИФР-2
Чрезмерный постнатальный рост, обуславливающий высокорослость у детей	Семейная (конституциональная) высокорослость Церебральный гигантизм Синдром Беквита–Видемана Экзогенное ожирение Усиленная секреция СТГ (гипофизарный гигантизм) Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта или усиленная секреция ГР при множественной эндокринной неоплазии (МЭН) Преждевременное половое развитие Синдром Марфана Синдром Клайнфелтера (XXY) Синдром усиленной активности гена <i>SHOX</i> Синдром Вивера Синдром ломкой X-хромосомы Гомоцистинурия ХУУ Гипертиреоз
Чрезмерный постнатальный рост, обуславливающий высокорослость в зрелом возрасте	Семейная (конституциональная) высокорослость Дефицит андрогенов или эстрогенов либо резистентность к эстрогенам (у мальчиков) Тестикулярная феминизация Дефицит АКГГ/кортизола или резистентность к этим гормонам Усиленная секреция СТГ (гипофизарный гигантизм) Синдром Марфана Синдром Клайнфелтера (XXY) ХУУ

Синдром Клайнфелтера (синдром XXY) — относительно частая патология (1 случай на 500–1000 новорожденных мальчиков), характеризующаяся высокорослостью, легкой умственной отсталостью, гинекомастией и сниженным отношением верхнего сегмента тела к нижнему. Яички всегда маленькие, хотя продукция тестостерона клетками Лейдига нередко остается на нижней границе нормы. Сперматогенез и функция клеток Сертоли нарушены, что обуславливает бесплодие. Причиной высокорослости может быть избыток материала X-хромосомы, содержащего дополнительную часть гена *SHOX* (дефект которого обуславливает низкорослость при

синдроме Тернера). С другой стороны, предполагается, что за высокорослость при синдроме Клайнфелтера отвечает некий ген Y-хромосомы, который еще предстоит идентифицировать. Высокорослость характерна также для синдрома Марфана, аутосомно-доминантной болезни соединительной ткани, при которой размах рук превышает рост и снижено отношение верхнего сегмента тела к нижнему. Кроме того, при этом синдроме наблюдаются арахнодактилия, нарушения зрения и пороки сердца. Многие проявления аутосомно-рецессивной гомоцистинурии, сопровождающейся умственной отсталостью, сходны с признаками синдрома Марфана (например, нарушения зрения). Рост у подростков ускоряется и при тиреотоксикозе, который практически всегда обусловлен диффузным токсическим зобом (чаще — у девочек). Окончательный рост в таких случаях остается нормальным. Необычно высоким ростом отличаются дети с преждевременным половым развитием, но окончательный рост и в этих случаях не слишком велик из-за раннего закрытия эпифизарных зон роста и его преждевременной остановки. Иногда высокорослость наблюдается при дефиците АКГГ или резистентности к нему. Экзогенное ожирение у подростков также может сопровождаться ускорением линейного роста и ранним половым развитием. Окончательный рост опять-таки остается нормальным.

Главная задача диагностического обследования высокорослых детей — отличить варианты нормы от редких патологических состояний. Если анамнез свидетельствует о семейной высокорослости, а физикальное обследование не выявляет патологии, то лабораторные анализы излишни. Очень важно рентгенологически определить костный возраст, позволяющий предвидеть окончательный рост. Именно это обсуждается с родителями при решении вопроса о лечении. Однако если анамнез или физикальное обследование позволяет заподозрить какое-либо из упомянутых выше патологических состояний, то лабораторные исследования необходимы. На избыток указывает повышение уровня ИФР и ИФР-связывающего белка-3 в сыворотке крови. Результаты этих определений можно подтвердить исследованием уровня ГР после введения глюкозы. При избытке ГР необходима МРТ гипофиза. У мальчиков, особенно при сниженном отношении верхнего сегмента тела к нижнему или умственной отсталости, следует провести хромосомный анализ. Если при физикальном обследо-

вании находят признаки синдрома Марфана или гомоцистинурии, нужна консультация кардиолога и офтальмолога. При подозрении на тиреотоксикоз определяют содержание ТТГ и тиреоидных гормонов в крови.

Преждевременное половое развитие и его задержка

Преждевременное половое развитие (см. гл. 152) центрального (усиленная секреция гонадотропинов) или периферического (усиленная секреция андрогенов и/или эстрогенов) генеза, как и нормальное, сопровождается ускорением линейного роста. Поскольку одновременно ускоряется и созревание костей, окончательный рост в зрелом возрасте часто оказывается ниже нормального. Диагностика и лечение преждевременного полового развития рассматриваются в других главах.

При задержке полового развития рост детей может быть снижен. Однако при отсутствии полового развития или его незавершенности рост продолжается и в зрелом возрасте, достигая в конечном счете очень высоких показателей. При открытых эпифизарных зонах роста у высокорослых мужчин с нормальным половым развитием можно обнаружить мутацию гена рецептора эстрогенов, что свидетельствует о важнейшей роли эстрогенов в физиологическом прекращении роста костей. Тот же механизм лежит в основе высокорослости при недостаточности ароматазы. У девочек высокорослость связана с дефицитом андрогенов, что указывает на значение и этих гормонов для нормальной остановки роста.

Лечение конституциональной и синдромальной высокорослости

Если высокорослость вариант нормы, то надо успокоить родителей, ознакомив их с перспективой окончательного роста (с учетом костного возраста и стадии полового развития). Целесообразно указать и на преимущества высокого роста. Лечение высокорослости у мальчиков и девочек возможно, но к нему следует прибегать лишь в двух случаях: 1) если расчетный окончательный рост превышает 3 SD от среднего (т. е. более 198 см для мужчин и 180 см для женщин) и 2) если высокий рост служит причиной психосоциальных проблем.

Если семья ребенка очень высокого роста (например, с синдромом Марфана) настаивает на ле-

чении, можно пытаться применить половые стероиды. Такая терапия направлена на ускорение полового развития и закрытия эпифизарных зон роста и поэтому наиболее эффективна, если начинается в препубертатном возрасте или на ранних стадиях полового развития. У девочек прием эстрогенов внутрь снижает окончательный рост на 5–10 см. Это прямой результат ускоряющего действия половых стероидов на закрытие эпифизарных зон роста; лечение необходимо начинать при костном возрасте менее 12 лет. Назначают этинилэстрадиол внутрь в дозе 0,15–0,5 мг/сут. Через год после начала приема эстрогенов при необходимости добавляют прогестагены. Лечение мальчиков следует начинать при костном возрасте менее 14 лет. Применяют тестостерона энантат в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз каждые 2 нед. в течение 6 мес. Возможность отдаленных осложнений терапии половыми стероидами не доказана, но кратковременные побочные эффекты отмечаются часто. К ним относятся нарушения липидного обмена, тромбоэмболия, желчнокаменная болезнь, артериальная гипертония, тошнота, нарушения менструального цикла и угревая сыпь. Опыт такой терапии недостаточен, и поэтому перед ее началом необходимо подробно обсудить возможный риск с родителями ребенка.

Эстрогены стимулируют продукцию СТГ и ИФР-1, но основное значение имеет, по-видимому, их прямое действие на эпифизарные зоны роста. Недавно показано, что именно эстрогены ускоряют закрытие эпифизарных зон роста не только у девочек, но и у мальчиков. Окончательный рост женщин, лечение которых было начато в препубертатном возрасте, оказывается на целых 5–6 см ниже расчетного. Столь значительный эффект вряд ли возможен, если половые стероиды вводить после начала полового развития. Лечение высокорослых мальчиков вызывает еще больше вопросов. Уже упоминалось, что основное влияние на закрытие эпифизарных зон роста оказывают эстрогены, но по понятным причинам мальчикам их назначать нельзя. Эффект андрогенов связан, вероятно, с их ароматизацией в эстрогены, но ускоренное созревание костей в таких случаях достигается ценой быстрой вирилизации.

Пролактинома

Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) — самые частые опухоли этого

органа у подростков. С помощью МРТ во многих случаях обнаруживаются микроаденомы (< 1 см в диаметре). К обычным клиническим проявлениям пролактином относятся головная боль, аменорея и галакторея. У девочек эти опухоли развиваются в 2 раза чаще, чем у мальчиков. В большинстве случаев симптомы возникают уже после начала полового развития. Его задержка отмечена лишь у нескольких больных. У ряда подростков с проявлениями пролактиномы обнаруживается МЭН типа I. Уровень пролактина в сыворотке крови умеренно (40–50 нг/мл) или сильно (10 000–15 000 нг/мл) повышен. Пролактиномы, достигающие размеров макроаденом, обычно приводят к увеличению турецкого седла и иногда сопровождаются нарушением полей зрения. Примерно у 1/3 больных с макроаденомами развивается гипопитуитаризм с дефицитом ГР.

Пролактиномы следует отличать от гиперпролактинемии и гиперплазии гипофиза, которые развиваются при первичном гипотиреозе и устраняются тиреоидными гормонами. Умеренное повышение уровня пролактина (< 200 нг/мл) наблюдается также при приеме некоторых лекарственных средств (главным образом, психотропных), при нарушении целостности ножки гипофиза (например, при краниофарингиомах) и при ряде других заболеваний. Пролактиномы у детей раньше, как правило, удаляли хирургически, используя трансфронтальный или трансфеноидальный доступ к гипофизу. Однако в настоящее время все чаще ограничиваются консервативной терапией. В большинстве случаев применяют бромокриптин или карбеголин. Примерно у 80% взрослых больных такое лечение приводит к уменьшению опухоли и значительному снижению уровня пролактина в сыворотке крови.

Повышенная секреция гормона роста и гипофизарный гигантизм

Гиперсекреция ГР у детей с незакрытыми эпифизарными зонами роста приводит к гигантизму; если же эти зоны уже закрыты, развивается акромегалия. Нередко некоторые признаки акромегалии присутствуют и при гигантизме. После закрытия эпифизарных зон роста акромегалоидные черты становятся более выраженными.

Гипофизарный гигантизм — редкая патология, и самой частой ее причиной является аденома гипофиза, хотя описан случай гигантизма у маль-

чика 2,5 лет с опухолью гипоталамуса, которая, вероятно, секретировала ГРРГ. При других опухолях (особенно поджелудочной железы), секретирующих большое количество ГРРГ, развивается гиперплазия соматотропных клеток гипофиза и акромегалия. Основное клиническое проявление гигантизма — ускорение роста в длину вследствие избытка ГР. У больных грубеют черты лица и увеличиваются размеры кистей и стоп. У маленьких детей ускорению линейного роста может предшествовать быстрое увеличение размера головы. В ряде случаев наблюдаются поведенческие сдвиги и нарушение зрения. Чрезмерный рост чаще всего выявляется во время полового развития, но у одного ребенка гигантизм был диагностирован уже в грудном возрасте, а у другого — в 21 мес. Больные могут достигать почти 3-метрового роста.

При акромегалии увеличиваются главным образом дистальные отделы тела, но в какой-то степени и все другие его части. Возрастает окружность головы, становится широким нос и часто увеличивается язык. Все черты лица грубеют. Особенно растет нижняя челюсть, что приводит к расширению межзубных промежутков. Обычно нарушаются поля зрения и возникают неврологические симптомы. Позднее появляются признаки повышения ВЧД. Пальцы рук и ног увеличиваются преимущественно в ширину. Отмечается грудной кифоз. Рано появляется утомляемость и вялость. Уровень ГР в сыворотке крови повышен и иногда превышает 100 нг/мл. Гипергликемия в ходе теста на толерантность к глюкозе, как правило, не влияет на уровень этого гормона. Повышено содержание ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3, но не других факторов роста. До сих пор описано всего несколько сотен случаев гигантизма. Его симптомы обычно развиваются быстро, тогда как для акромегалии у взрослых характерно постепенное развитие. Опухоль и сама по себе (независимо от ее гормональной активности) может вызывать головную боль, нарушения зрения (вследствие давления на зрительные нервы) и гипопитуитаризм. Примерно в 50% случаев опухоль секретирует не только ГР, но и пролактин, что сопровождается гиперпролактинемией. ГР-секретирующие клетки в детском возрасте представляют собой маммосоматотрофы, секретирующие оба гормона. Соматотропиномы гипофиза, как правило, представляют собой эозинофильные или хромофобные аденомы. Их рост или кистозная дегенерация могут при-

водить к нарушению секреции гонадотропинов, ГТГ или АКТГ. Может наблюдаться задержка полового развития или гипогонадизм. Если гиперсекреция ГР сопровождается недостаточностью гонадотропных гормонов, рост может продолжаться десятилетиями. В некоторых случаях опухоль распространяется за пределы турецкого седла, прорастая в клиновидную кость, зрительные нервы и мозг. У детей соматотропиномы чаще прорастают в соседние ткани и более агрессивны, чем у взрослых.

Причины развития таких опухолей остаются неизвестными, хотя при акромегалии часто обнаруживают мутации, приводящие к конститутивной активации G-белков со снижением их ГТФазной активности. При этом в клетках гипофиза возрастает концентрация цАМФ, что приводит к усилению секреции ГР. Соматотропиномы могут иметь место и при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта, в основе которого также лежат мутации, обуславливающие конститутивную активацию G-белков. Этот синдром (проявляющийся обычно триадой признаков: преждевременное половое развитие, пигментные пятна на коже и фиброзная дисплазия) диагностируется примерно в 20% случаев гигантизма. ГР-секретирующие опухоли описаны также при МЭН в сочетании с нейрофиброматозом, туберозным склерозом и комплексом Карни.

Аденомы других эндокринных желез при этой патологии обусловлены теми же активирующими мутациями гена α -субъединицы $G_s\alpha$ -белков, которые обнаружены при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта. Точечные мутации этого гена в соматотрофах гипофиза обнаруживаются почти в 40% sporadических соматотропином.

Диагностика гиперсекреции гормона роста

«Золотым стандартом» диагностики гиперсекреции ГР считается отсутствие снижения его уровня в сыворотке крови ниже 5 нг/мл после приема внутрь 1,75 г/кг глюкозы (максимум 75 г). С помощью этого теста оценивают способность ИФР-1 подавлять секрецию ГР. Нагрузка глюкозой повышает секрецию инсулина, а инсулин уменьшает продукцию ИФР-связывающего белка-1. Это приводит к резкому возрастанию уровня свободного ИФР-1, который через 30–90 мин угнетает секрецию ГР. При сахарном диабете этот тест может давать ложные результаты. Однократные определе-

ния концентрации ГР бесполезны, поскольку он секретируется в импульсном режиме, и результаты таких определений могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. Чувствительным показателем является концентрация ИФР-1 в сыворотке крови. Между уровнем ИФР-1 и среднесуточной секрецией ГР существует четкая линейная зависимость, и повышенное содержание ИФР-1 в сыворотке при соответствующих клинических признаках практически всегда указывает на гиперсекрецию ГР. Однако следует помнить, что уровень ИФР-1 в период полового развития у здоровых подростков значительно выше, чем у взрослых. Поэтому получаемые показатели необходимо соотносить с возрастными и половыми нормативами. Для диагностики избытка ГР определяют также уровень ИФР-связывающего белка-3. При соматотропиномах повышение уровня этого белка является даже более чувствительным показателем гиперсекреции ГР, чем повышение уровня ИФР-1. Если лабораторные исследования подтверждают избыток ГР, необходимо с помощью МРТ попытаться обнаружить аденому гипофиза. При небольшой аденоме или при эктопической опухоли МРТ дает отрицательные результаты. В таких случаях проводят КТ.

Лечение гиперсекреции гормона роста

В задачи лечения входят удаление аденомы гипофиза или уменьшение ее размеров, нормализация секреции ГР и уровней ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3, восстановление нормальной секреции других гормонов гипофиза и предотвращение рецидивов.

Если аденомы имеют четкие контуры, то методом выбора является их трансфеноидальная резекция, которая часто приводит к полному излечению. Опухоль следует удалять полностью. Эффективность хирургического лечения во многом зависит от опытности хирурга, равно как и от размера и степени распространения опухоли. Определение уровня ГР в ходе операции помогает оценить ее результат. Трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза у детей не более опасно, чем у взрослых. Иногда приходится использовать транскраниальный доступ. Главная задача — нормализовать уровень ГР. Наилучшими показателями успешности операции является падение уровня ГР ниже 1 нг/мл через 2 ч после нагрузки глюкозой и снижение уровня ИФР-1 до возрастной нормы.

Если операция не нормализует секрецию ГР, остается возможность облучения гипофиза и медикаментозной терапии. Как правило, облучение проводят именно после операции, оно предотвращает дальнейший рост опухоли более чем у 99% больных. Основной недостаток лучевой терапии — медленное снижение уровня ГР. Уровень ГР снижается на 50% от исходного через 2 года, на 75% через 5 лет, а на 90% лишь примерно через 15 лет. Через 10 лет после облучения у 40–50% больных развивается гипопитуитаризм.

Во многих случаях операция оказывается безуспешной и все большее значение приобретает медикаментозная терапия. Ее популярности способствовало появление длительно действующих аналогов соматостатина, агонистов дофамина и антагонистов ГР, которые хорошо переносятся больными.

Аналоги соматостатина — высокоэффективные средства. Так, октреотид снижает уровень ГР до 2,5 нг/мл у 65% больных с акромегалией и нормализует уровень ИФР-1 у 70%. Более чем 14-летние наблюдения за больными показывают, что эффект октреотида сохраняется очень долго. Наблюдалось и сокращение размеров опухоли, хотя и умеренное. У страдающего гигантизмом мальчика препубертатного возраста постоянная подкожная инфузия октреотида подавляла секрецию ГР. Длительно действующие препараты, в том числе октреотид и ланреотид вызывали постоянное подавление ГР и ИФР-1 при внутримышечных депо-инъекциях, проводимых 1 раз в месяц или в 2 нед. у больных акромегалией. Эти препараты пока не прошли формальных испытаний в педиатрии. У детей применяют инъекции сандостатина в дозе 1–40 мкг/кг в сутки.

При одновременной гиперсекреции ГР и пролактина можно использовать агонисты дофамина, например бромокриптин, который взаимодействует с рецепторами дофамина типа 2 (D_2 -рецепторы) и подавляет секрецию ГР, хотя точный механизм этого эффекта остается неясным. Уровень пролактина снижается в достаточной степени, но концентрация ГР и ИФР-1 нормализуется редко. Уровень ГР падает ниже 5 нг/мл менее чем у 20%, а уровень ИФР-1 приходит в норму лишь у 10% больных. Сокращение размеров опухоли наблюдалось в немногих случаях. Поэтому бромокриптин обычно используют лишь в качестве дополнительного средства, в частности при применении октреотида.

Существуют длительно действующие препараты агонистов дофамина, но данных об их долговременном эффекте пока нет. Бромокриптин назначают внутрь в дозе 10–60 мг/сут в 2 приема. Однако доза, превышающая 20 мг/сут, эффективна лишь у небольшого числа больных. Длительное применение бромокриптина у детей безопасно, но иногда возникают побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, боли в животе, аритмий сердца, заложенности носа, ортостатической гипотонии, нарушений сна и утомляемости.

Разрешен к применению при акромегалии новый антагонист рецепторов ГР прегвисомант. Этот аналог человеческого ГР блокирует связывание ГР с его рецепторами. При акромегалии вследствие опухолей гипофиза или эктопической гиперсекреции ГРРГ он эффективно снижает уровни ГР и ИФР-1. Ежесуточное введение этого препарата в течение 3 мес. или дольше нормализует уровень ИФР-1 почти у 90% больных. Однако необходимы более длительные наблюдения. У детей этот препарат не испытывался. Взрослым его вводят 1 раз в сутки подкожно в дозе 10–30 мг.

Церебральный гигантизм (синдром Сотоса)

Уже при рождении рост и масса тела детей с церебральным гигантизмом (синдромом Сотоса) превышают 90-й процентиль. Отмечается и макроцефалия. Доказательств эндокринной природы этого синдрома нет. Предполагалось, что он связан с гипоталамическими нарушениями, но ни функциональные, ни посмертные морфологические исследования не обнаруживают патологии гипоталамуса. К годовалому возрасту рост ребенка превышает 97-й процентиль. Ускоренный рост продолжается в течение 4–5 лет, а затем его скорость нормализуется. Половое развитие начинается в обычный срок, но иногда несколько раньше. Окончательный рост находится на верхней границе нормы. Кисти и стопы увеличены, подкожная ткань утолщена, голова крупная. Характерны долихоцефалия, грубые черты лица с выступающей нижней челюстью, гипертелоризмом и антимонголоидным разрезом глаз. Походка неуклюжая, и больные дети испытывают большие трудности при занятиях спортом, езде на велосипеде и выполнении других задач, требующих координации движений. В большинстве случаев имеется некоторая умственная отста-



Рис. 150.1. Церебральный гигантизм у 8-летнего мальчика. Возраст по росту и костный возраст — 12 лет. IQ 60. Изменения на ЭЭГ. Выпуклый лоб, выступающая нижняя челюсть и крупные кисти и стопы. Половое развитие соответствует хронологическому возрасту. Результаты гормональных исследований нормальны. В зрелом возрасте рост больного составил 208 см, его половое развитие протекало нормально. Размер обуви 48

лость, иногда преобладает нарушенное восприятие. Созревание костей соответствует росту ребенка. Уровни ГР, ИФР-1 и другие эндокринные показатели обычно в норме. Сколько-нибудь определенные биохимические и рентгенологические маркеры этого синдрома отсутствуют. Часто выявляются нарушения ЭЭГ, а при МРТ или КТ обычно находят расширение мозговых желудочков. Большинство случаев — спорадические. Для семейных случаев характерен аутосомно-доминантный путь наследования, хотя иногда наследование бывает и аутосомно-рецессивным. При церебральном гигантизме возрастает риск опухолей, особенно рака печени. Описаны и случаи нефробластомы, а также опухолей яичников и околоушных желез. Генетической основой синдрома, как недавно показано, может быть дефект гена, кодирующего фактор

транскрипции NSD1, функция которого невыяснена. На рис. 150.1 приведена фотография больного с типичными признаками синдрома Сотоса.

Макросомия плода

Наиболее частая причина макросомии плода — сахарный диабет у матери. Рождение такого ребенка должно быть основанием для обследования матери, даже в отсутствие у нее клинических симптомов диабета беременных. Заболевания, сопровождающиеся макросомией и увеличением отдельных органов плода, объединяют термином «синдромы макросомии». Все они, по-видимому, связаны с действием ИФР-2, который кодируется геном *Igf2*. Типичный пример — синдром врожденных аномалий *Беквита–Видемана*, встречающийся с частотой 1:13 700 новорожденных. Основные его проявления — макросомия, макроглоссия, грыжа пупочного канатика, гепатоспленомегалия, нефромегалия и гипогликемия вследствие гиперплазии β -клеток поджелудочной железы. У таких детей нередко развиваются злокачественные опухоли, в частности нефробластома и рак коры надпочечников. В основе усиления синтеза ИФР-2 при синдроме Беквита–Видемана могут лежать различные дефекты гена *Igf2*: его удвоение, потеря гетерозиготности, релаксация или потеря импринтинга. Импринтированные гены, дефекты которых обуславливают этот синдром и сопутствующие ему опухоли у детей, локализованы на коротком плече хромосомы 11. Помимо *Igf2*, к ним относится ген *H19*, продукт которого подавляет активность *Igf2*, а также ген *WT-1* (ген опухоли Вильмса — нефробластомы). Сходный синдром *Симпсона–Голуби–Бемеля* обусловлен мутациями гена глипикана — *GPC3* (кодирующего мембранный рецептор, нейтрализующий ИФР-2).

Литература

- Abe T., Tara L. A., Ludecke D. K.* Growth hormone-secreting pituitary adenoma in childhood and adolescence: Features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery* 1999; 45: 1–10.
- Barnard N. D., Scialli A. R., Bobela S.* The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 23–6.
- Drop S. L., Greggio N., Cappa M. et al.* Current concepts in tall stature and overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 975–84.

- Elias L. L., Huebner A., Metherell L. A. et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 423–30.
- Fuqua J. S., Berkovitz G. D. Growth hormone excess in a child with neurofibromatosis type I and optic pathway tumor: A patient report. *Clin Pediatr* 1998; 37: 749–52.
- Grumbach M. M., Auchus R. J. Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677–94.
- Herman-Bonert V. S., Zib K., Scarlett J. A. et al. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patient resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol* 2000; 85: 2958–61.
- Ho K. K. Place of pegvisomant in acromegaly. *Lancet* 2001; 358: 1743.
- Holl R. W., Bucher P., Sorgo W. et al. Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. *Hormone Res* 1999; 51: 20–5.
- Kunwar S., Wilson C. B. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4385–9.
- Kurotaki N., Imaizumi K., Harada N. et al. Haploinsufficiency of NSD 1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30: 365–6.
- Lafferty A. R., Chrousos G. P. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4317–23.
- Marcus R., Leary D., Schneider D. L. et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: Lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1032–7.
- Moran A., Pescovitz O. H. Long-term treatment of gigantism with combination octreotide and bromocriptine in a child with McCune-Albright syndrome. *Endocr J* 1994; 2: 11–3.
- Morishima A., Grumbach M. M., Simpson E. R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiologic role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–98.
- Morison I. M., Becroft D. M., Taniguchi T. et al. Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II. *Nat Med* 1996; 2: 311–6.
- Nanto-Salonen K., Koskinen P., Somninen P. et al. Suppression of GH secretion in pituitary gigantism by continuous subcutaneous octreotide infusion in a pubertal boy. *Acta Pediatr* 1999; 88: 29–33.
- Rooman R. P., Van Driessche K., Du Caju M. Growth and ovarian function in girls with 48,XXXX karyotype — Patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1051–5.
- Sotos J. F. Overgrowth. Genetic syndromes and other disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr* 1997; 36: 157–70.
- Statakis C. A., Carney J. A., Lin J. P. et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97: 699–705.
- Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. Overexpression of the growth hormone-releasing hormone gene in acromegaly-associated pituitary tumors. *Am J Pathol* 1997; 151: 769–84.
- Trainer P. J., Drake W. M., Katznelson L. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171–7.

Глава 151

ФИЗИОЛОГИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Луиджи Гарибальди (Luigi Garibaldi)

До 8–9-летнего возраста (*препубертатный* период) система гипоталамус-гипофиз-гонады неактивна: ни ЛГ, ни половые стероиды (эстрадиол у девочек и тестостерон у мальчиков) в сыворотке крови не определяются. Считается, что активность гипоталамуса и гипофиза в это время находится под действием тормозных нейронов, пока мало изученных.

Примерно за 3 года до появления первых клинических признаков полового развития у детей во время сна в сыворотке крови уже удается определить ЛГ (*препубертатный* период). Эта индуцируемая сном секреция ЛГ имеет импульсный характер и связана, вероятно, с эпизодическими выбросами гипоталамического ГнРГ. По мере приближения к сроку полового развития амплитуда и, в меньшей степени, частота ночных импульсов ЛГ возрастают, что приводит к увеличению и созреванию половых желез и началу секреции половых гормонов. В результате совместной деятельности гипоталамуса, гипофиза и половых желез *на ранних стадиях полового развития* появляются вторичные половые признаки. В *середине пубертатного периода* импульсная секреция ЛГ регистрируется уже не только ночью, но и днем. Интервал между импульсами составляет 90–120 мин.

В этот же или несколько более поздний срок у девочек начинаются менструальные циклы и овуляция. Формируется петля положительной обратной связи, в силу которой возрастающий в середине менструального цикла уровень эстрогенов вызывает отчетливое увеличение уровня ЛГ в сыворотке крови.

Факторы, которые в норме активируют или угнетают секретирующие ГнРГ гипоталамические нейроны (так называемый *генератор импульсов ГнРГ*), неизвестны. В опытах на обезьянах к активации этого генератора приводит снижение тонуса гипоталамических ГАМКергических нейронов, сопровождающееся усилением активности глутаматергической системы. По всей вероятности, в этом процессе у человека и обезьян принимают участие и другие медиаторы ЦНС.

Именно ГнРГ является главным, если не единственным гормоном, запускающим процесс полового развития. Так, путем введения ГнРГ в импульсном режиме можно вызвать половое развитие у неполовозрелых животных и человека, а также при недостаточности гонадотропинов.

Многие обстоятельства затрудняют понимание гормональных сдвигов во время полового развития. Во-первых, гипофизарные гонадотропины гетерогенны, в крови присутствуют их различные изоформы. Во время полового развития могут преобладать биологически более активные изоформы. Во-вторых, результаты определения содержания иммунореактивного ЛГ зависят от используемого метода, поэтому данные, полученные в разных лабораториях, расходятся. В-третьих, гонадотропины выбрасываются в кровь импульсами, причем ЛГ и ФСГ синергично действуют на созревание гонад. Поэтому однократные определения концентрации гонадотропинов неинформативны. Серийные определения их уровня в крови (каждые 10–20 мин в течение 12–24 ч) более значимы. Наконец, в-четвертых, в созревании гипоталамуса и гипофиза существуют половые различия, а концентрация ЛГ в сыворотке крови при половом развитии у мальчиков увеличивается раньше, чем у девочек.

Изучение последствий дефицита эстрогенов у мальчиков сделало более понятным влияние половых стероидов (тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек) на рост и созревание костей. Как при недостаточности ароматазы, так и при дефектах рецепторов эстрогенов у мальчиков задерживается закрытие эпифизарных зон роста и развивается высокорослость. Эти данные указывают на роль именно эстрогенов, а не андрогенов, в созревании скелета и остановке роста. Эстрогены стимулируют также секрецию ГР, который вместе с половыми стероидами обуславливает бурное ускорение роста в пубертатном периоде.

Возраст начала полового развития колеблется и больше соответствует степени созревания костей, чем хронологическому возрасту (см. гл. 14). Первым признаком начала полового развития у девочек является небольшое набухание молочных желез (в 10–11 лет), через 6–12 мес. начинается оволосение лобка. До первой менструации (менархе) проходит обычно еще 2–2,5 года, но этот интервал может достигать и 6 лет. В США у 95% девочек 12 лет и 99% девочек 13 лет имеется хотя бы один признак полового развития. Максимальное ускорение роста у девочек начинается рано (на II–III стадии развития молочных желез, обычно в возрасте между 11 и 12 годами) и всегда предшествует менархе. Средний возраст менархе составляет 12,75 лет. Однако интервалы между ускорением роста, развитием молочных желез, оволосением лобка и созреванием внутренних и наружных половых органов колеблются в широких пределах.

У мальчиков первый признак начала пубертата — увеличение яичек (объем — более 3 мл, продольный диаметр — 2,5 см) и истончение кожи мошонки. Затем происходят пигментация мошонки, увеличение полового члена (см. гл. 14) и оволосение лобка. В середине периода полового развития появляются волосы подмышками. Ускорение роста регистрируется уже в ходе полового развития (на IV–V стадии созревания половых органов, обычно в возрасте 13–14 лет), т. е. примерно на 2 года позже, чем у девочек. Рост может продолжаться и после 18 лет.

Возраст начала пубертатного периода зависит от генетических и средовых факторов. В XX в. возраст менархе прогрессивно снижался, что связано, вероятно, с улучшением питания и общего здоровья населения. Однако в последние 30–40 лет этот возраст стабилизировался. У афроамериканок вторичные половые признаки появляются раньше, чем у девочек белой расы. У балерин, гимнасток и других спортсменок, которые с раннего детства остаются худыми и испытывают огромные физические нагрузки, половое развитие и менархе наступают гораздо позднее, а в зрелом возрасте часто отмечается олиго- или аменорея. Такие наблюдения подтверждают представление о тесной связи энергетического обмена с активностью генератора импульсов ГнРГ и механизмами инициации и поддержания полового развития. Эта связь опосредуется, вероятно, гормональными сигналами, исходящими из жировых клеток (лептин и другие пептиды).

Андрогены коры надпочечников также играют важную роль в половом созревании. Уровень дегидроэпиандростерона (ДЭА) и его сульфата в сыворотке крови начинает возрастать примерно в 6–8-летнем возрасте, т. е. задолго до повышения содержания ЛГ или половых гормонов и, тем более, до появления самых ранних физических признаков пубертата. Этот процесс называется адренархе. Из всех присутствующих в крови надпочечниковых С19-стероидов уровень ДЭА-сульфата наиболее высок и практически не колеблется на протяжении суток. Результат разового определения его концентрации в крови может служить показателем секреции надпочечниковых андрогенов. Хотя адренархе на несколько лет предшествует активации гонад (гонадархе), между этими процессами, очевидно, нет причинно-следственной связи, так как один может иметь место без другого (например, при преждевременном половом развитии или надпочечниковой недостаточности).

Глава 152

Нарушения полового развития

Луиджи Гарибальди (*Luigi Garibaldi*)

Половое развитие считают преждевременным, если вторичные половые признаки появляются до 8-летнего возраста у девочек или 9-летнего возраста у мальчиков. Однако эти границы достаточно произвольны, так как возраст начала полового развития в норме колеблется в широких пределах и во многом зависит от этнической принадлежности.

Преждевременное половое развитие разделяют на гонадотропинзависимое (называемое также *истинным*, или *центральный*) и гонадотропиннезависимое (*периферическое*, или *ложное*) (бокс 152.1). Истинное преждевременное половое развитие всегда изосексуально. Его причиной является слишком ранняя активация гипоталамуса, гипофиза и половых желез. Стимуляция половых желез гонадотропинами усиливает секрецию половых гормонов, что и приводит к половому развитию. Ложное преждевременное половое развитие сопровождается появлением отдельных вторичных половых признаков в отсутствие нормальной акти-

вации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Половые признаки при этом могут быть как изо-, так и гетеросексуальными (см. гл. 172–178).

Ложное преждевременное половое развитие может способствовать созреванию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с последующим началом истинного преждевременного полового развития. Такой смешанный вариант наблюдается, например, при врожденной гиперплазии коры надпочечников, синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта или семейном преждевременном половом развитии у мальчиков (10,5–12,5 года), когда костный возраст опережает хронологический.

152.1. ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Это состояние встречается у девочек в 10 раз чаще, чем у мальчиков и, как правило, является sporadическим, хотя бывают и семейные формы. Более 90% случаев истинного преждевременного полового развития у девочек относят к идиопатическим, поскольку ни КТ, ни МРТ не выявляет каких-либо изменений в ЦНС. С другой стороны, у 25–75% мальчиков и у некоторых девочек с истинным преждевременным половым развитием эти исследования обнаруживают структурные изменения ЦНС. Идиопатическое истинное преждевременное половое развитие часто наблюдается у удочеренных девочек из развивающихся стран. Однако при этом следует иметь в виду, что в ряде случаев точная дата рождения таких детей остается неизвестной.

Клинические проявления. Пубертатный период может начаться в любом возрасте, и его последовательность обычно нормальна. У девочек вначале появляются признаки развития молочных желез. Одновременно, но чаще позднее начинается оволосение лобка. Затем меняется вид наружных половых органов, происходит оволосение подмышек, начинаются менструации. Первые циклы обычно менее регулярны, чем при нормальном половом развитии, однако описан случай беременности у девочки даже 5,5 года (рис. 152.1).

Масса тела, рост и костный возраст у больных детей превышают норму. Ускоренное созревание костей приводит к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста, и окончательный рост

◆ Бокс 152.1. Причины преждевременного полового развития

Гонадотропинзависимое (истинное) преждевременное половое развитие

Идиопатическое

Органическая патология головного мозга

- Гамартома гипоталамуса
- Опухоли мозга, гидроцефалия, тяжелая травма головы, миеломенингоцеле

Длительный гипотиреоз (без лечения)

Комбинированное истинное и ложное половое развитие

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (на фоне лечения)

Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (по достижении пубертатного костного возраста)

Семейный тестостероновый токсикоз (по достижении пубертатного костного возраста)

Гонадотропиннезависимое (ложное) преждевременное половое развитие

Девочки

- Изосексуальное (феминизирующее):

- синдром Мак-Кьюна-Олбрайта
- автономные кисты яичников
- опухоли яичников:
 - гранулезоклеточная опухоль при синдроме Оллье
 - тератома, хориокарцинома
 - опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками при синдроме Пейтца-Егерса
- феминизирующая опухоль коры надпочечников
- экзогенные эстрогены
- Гетеросексуальное:

- врожденная гиперплазия коры надпочечников
- опухоли надпочечников
- опухоли яичников
- дефекты рецепторов глюкокортикоидов
- экзогенные андрогены

Мальчики

- Изосексуальное (маскулинизирующее)
 - врожденная гиперплазия коры надпочечников
 - опухоли коры надпочечников
 - лейдигома
 - семейный тестостероновый токсикоз
 - изолированный
 - в сочетании с псевдогипопаратиреозом
 - ХГ-секретирующие опухоли
 - ЦНС
 - гепатобластома
 - опухоль средостения при синдроме Клайн-Фелтера
 - тератома
 - дефекты рецепторов глюкокортикоидов
 - экзогенные андрогены
- Гетеросексуальное (феминизирующее):
 - феминизирующая опухоль коры надпочечников
 - опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками при синдроме Пейтца-Егерса
 - экзогенные эстрогены

Неполюе преждевременное половое развитие

Преждевременное телархе

Преждевременное адренархе

Преждевременное менархе

в таких случаях оказывается меньше нормального. В отсутствие лечения окончательный рост примерно $\frac{1}{3}$ девочек и еще большего числа мальчиков достигает лишь 5-го перцентиля. Умственное развитие обычно соответствует хронологическому возрасту. Часто отмечаются эмоциональная неустойчивость и перепады настроения, но серьезные психические расстройства нехарактерны.

Можно выделить ряд типичных особенностей истинного преждевременного полового развития. У большинства девочек (особенно у тех, у кого половое развитие начинается до 6-летнего возраста) и мальчиков оно *прогрессирует быстро* и поэтому в большей степени уменьшает возможность дальнейшего роста. У некоторых девочек возможен *медленно прогрессирующий вариант* истинного преждевременного полового развития, для кото-

рого характерно начало после 6-летнего возраста и более позднее прекращение роста. Этот вариант недавно был описан и у мальчиков, но у них он, по видимому, встречается реже. В небольшом проценте случаев у девочек с истинным преждевременным половым развитием оно *самопроизвольно регрессирует*. Поэтому, прежде чем начинать лечение, необходимо длительно наблюдать за больными.

Лабораторные исследования. Уровень половых гормонов в сыворотке крови как девочек, так и мальчиков обычно соответствует стадии полового развития. На ранней его стадии эстрадиол у девочек, как и при нормальном половом развитии, практически не определяется. Содержание тестостерона у мальчиков к моменту обращения к врачу может быть повышенным, особенно в пробах крови, взятых ранним утром.



Рис. 152.1. Идиопатическое преждевременное половое развитие. Девочка в возрасте 3,9 (А), 5,6 (Б) и 8,5 (В) лет. Увеличение молочных желез и влагалищные кровотечения начались в возрасте 2,5 года. Костный возраст в 4 года достигал 7,5 года, а в 8,5 лет — 14. Уровень эстрогенов колебался от препубертатного до характерного для взрослых женщин. Гонадотропины в моче появились в 5-летнем возрасте. Умственное развитие и формирование зубов соответствовали хронологическому возрасту. Рост прекратился в 10 лет и составил 142 см

В настоящее время на смену радиоиммунологическим методам определения ЛГ приходят более чувствительные иммунометрические (иммунорадиометрические, иммунофлюорометрические и хемилюминисцентные) методы. Данные, полученные с их помощью, даже при однократном определении, могут иметь диагностическое значение. У здоровых детей препубертатного возраста ЛГ в крови не выявляется и этими методами, но при истинном преждевременном половом развитии ЛГ определяется у 50–70% девочек и еще большего числа мальчиков. Большее диагностическое значение имеют серийные определения ЛГ в пробах крови, забираемых во время сна. При этом обнаруживается отчетливая импульсная секреция ЛГ. Внутривенное введение ГнРГ или его агониста (лейпрорелина) вызывает у мальчиков уже на ранней стадии преждевременного полового развития

резкий подъем уровня ЛГ ($> 5\text{--}10$ МЕД/л), причем больший, чем подъем ФСГ. Однако у девочек и ночные выбросы ЛГ, и его реакция на ГнРГ, даже на II–III стадии развития молочных желез, могут оставаться очень низкими (максимальный подъем при иммунометрическом определении часто не достигает 5 МЕД/л). Отношение ЛГ/ФСГ также остается низким вплоть до середины пубертатного периода. В таких случаях на истинное преждевременное половое развитие указывает пубертатный уровень эстрадиола (> 50 пг/мл) через 20–24 ч после введения лейпрорелина.

Созревание костей происходит быстрее, и костный возраст часто превышает на 2–3 SD возрастную норму. При УЗИ таза у девочек обнаруживается прогрессирующее увеличение яичников, а затем и матки. КТ или МРТ, как и при нормальном половом развитии, выявляет физиологическое уве-

личение гипофиза, а иногда и патологические изменения в ЦНС (см. ниже).

Дифференциальная диагностика. У девочек, особенно при отсутствии лобкового оволосения, высоком уровне эстрадиола (> 30 пмоль/л) и начале полового развития до 6-летнего возраста, а также у всех мальчиков необходимо с помощью МРТ исключить органические причины заболевания. В отсутствие неврологических симптомов у детей объемные процессы в ЦНС редко бывают злокачественными и обычно не требуют срочного нейрохирургического вмешательства.

При дифференциальной диагностике следует учитывать возможность ложного изосексуального преждевременного полового развития (см. бокс 152.1). Его причинами у девочек могут быть опухоли яичников, автономно функционирующие кисты яичников, феминизирующие опухоли надпочечников, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта или действие экзогенных эстрогенов, а у мальчиков — врожденная гиперплазия коры надпочечников, опухоли надпочечников, лейдигома, ХГ-секретирующие опухоли и семейное преждевременное половое развитие.

Лечение. Тот факт, что для нормальной секреции гонадотропинов гипофизом требуется его импульсная, а не постоянная стимуляция ГнРГ, явился основанием для применения агонистов ГнРГ. Будучи более активными и действующими более длительно, чем сам ГнРГ, такие аналоги после кратковременной стимуляции десенсибилизируют гонадотропные клетки гипофиза, блокируя тем самым эффект эндогенного ГнРГ и препятствуя прогрессированию истинного преждевременного полового развития. Этот вид лечения применим практически во всех случаях данной патологии у мальчиков и у многих девочек. Однако при медленном прогрессировании истинного преждевременного полового развития у девочек аналоги гонадотропина, по-видимому, не улучшают прогноз в отношении окончательного роста. В отдельных случаях необходима только психологическая или социальная помощь.

Средством выбора при лечении истинного преждевременного полового созревания являются депо-препараты аналогов ГнРГ, обеспечивающие постоянную концентрацию вещества в сыворотке крови в течение нескольких недель. В США из таких препаратов разрешен только лейпрорелина ацетат, который вводят внутримышечно в дозе

0,25–0,3 мг/кг (но не менее 7,5 мг) 1 раз в месяц. В других странах применяют также трипторелин (декапептил) и гозерелина ацетат (золадекс). Самый неприятный побочный эффект — скопление стерильной жидкости в местах инъекций — развивается менее чем у 5% больных, получающих препараты длительного действия. В таких случаях детей переводят на подкожные инъекции водного раствора лейпрорелина 1–2 раза в сутки (общая доза — 60 мкг/кг/сут) или интраназальное введение нафарелина по 800 мкг 2 раза в сутки. Однако режим ежедневных инъекций не всегда соблюдается, а всасывание нафарелина при его интраназальном введении непостоянно, поэтому влияние таких препаратов на окончательный рост предсказать трудно. Проводятся клинические испытания недавно появившихся антагонистов ГнРГ.

Лечение преждевременного полового созревания замедляет скорость роста больных до соответствующей возрастной норме и в еще большей степени снижает скорость созревания костей. У некоторых детей (особенно у тех, у кого костный возраст значительно опережает паспортный) скорость роста резко замедляется, а созревание скелета полностью останавливается. Перспективы в отношении роста улучшаются, хотя окончательный рост оказывается примерно на 1 SD ниже расчетного (рассчитанного с учетом роста родителей). У девочек с II–III стадией развития молочных желез (по Таннеру) они могут подвергаться обратному развитию. Однако если молочные железы находятся на III–V стадии развития, этого обычно не происходит, а иногда они даже увеличиваются из-за отложения жировой ткани. Железистая же ткань регрессирует. Лобковое оволосение у девочек, как правило, сохраняется или несколько усиливается из-за постепенного повышения уровня надпочечниковых андрогенов. Менструации, если они были, прекращаются. При УЗИ таза обнаруживается уменьшение яичников и матки. У мальчиков уменьшаются яички, лобковое оволосение и частота эрекций. За исключением обратимого снижения плотности костей (клиническое значение которого неясно), никаких серьезных побочных эффектов у детей, получающих аналоги ГнРГ по поводу истинного преждевременного полового развития, не наблюдалось.

Концентрация половых гормонов в сыворотке крови снижается до препубертатного уровня (у мальчиков тестостерон < 20 нг%, у девочек эстра-

диол < 10 пг/мл). Содержание ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, определяемое чувствительным иммунометрическим методом, падает ниже 1 мЕД/л, хотя препубертатный уровень ЛГ ($< 0,1$ мЕД/л) достигается редко. Прирост концентрации ЛГ и ФСГ при стимуляции ГнРГ снижается ($< 1-2$ мЕД/л). Низкий уровень ЛГ и половых гормонов в сыворотке крови сохраняется на протяжении всего периода лечения, но его отмена приводит к быстрому восстановлению полового развития. Менархе и овуляторные менструальные циклы обычно появляются спустя 6–18 мес. после прекращения лечения. Добавление человеческого ГР к агонистам ГнРГ, судя по предварительным данным, может улучшать перспективу окончательного роста.

152.2. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ВСЛЕДСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Этиология. Широкое использование КТ и, особенно, МРТ показывает, что среди нарушений ЦНС, приводящих к истинному преждевременному половому развитию, одно из основных мест занимает *гамартома гипоталамуса* (рис. 152.2). Это врожденное образование состоит из эктопированной ткани, содержащей ГнРГ-секретирующие нейроны, и может функционировать как дополнительный генератор импульсов ГнРГ. При МРТ гамартома выявляется в виде объемного образования на ножке (реже — без ножки), прикрепленного к серому бугру или ко дну III желудочка (рис. 152.3). Ее размеры годами остаются неизменными. Иногда при гамартомах наблюдаются психомоторные судороги (непроизвольный судорожный смех).

Причиной истинного преждевременного полового развития могут быть различные повреждения ЦНС с рубцеванием, инвазией или давлением на гипоталамус. По всей вероятности, при этом прерываются какие-то нейрональные пути, сдерживающие начало полового развития. Такого рода повреждения могут быть следствием энцефалита, туберкулезного менингоэнцефалита, туберозного склероза, тяжелой травмы головы и гидроцефалии (иногда в сочетании с миеломенингоцеле). К опухолям), вызывающим преждевременное половое развитие, относятся астроцитомы, эпендимомы и новообразования зрительного тракта. Последние



Рис. 152.2. Преждевременное половое развитие при органической патологии ЦНС в 1,5 (А) и 2,5 (Б) года. Рост, мускулатура, костный возраст и размеры яичек соответствовали степени развития вторичных половых признаков. В раннем детстве у мальчика часто наблюдались судорожные бесцельные движения. Позднее возникли приступы непроизвольного смеха с быстрыми движениями глаз. В 7-летнем возрасте отмечены частые смены настроения, агрессивное деструктивное поведение. Подозрение на гамартomu гипоталамуса подтвердилось только в 23-летнем возрасте, когда появилась возможность КТ. Эпифизарные зоны роста закрылись в 9-летнем возрасте. Окончательный рост 142 см. В 24-летнем возрасте у больного обнаружен эмбрионально-клеточный рак в забрюшинном пространстве

(как правило, медленно или вообще не прогрессирующие глиомы зрительного нерва) в 15–20% случаев встречаются у детей с нейрофиброматозом типа I и являются основной причиной истинного преждевременного полового созревания у небольшой группы (около 3%) таких детей.

Примерно 50% опухолей в области шишковидного тела представляют собой герминомы или астроцитомы; остальные принадлежат к различным гистологическим типам. Эти опухоли могут вызывать преждевременное половое развитие, нарушая передачу тормозных влияний ЦНС на гипо-



Рис. 152.3. МР-томограмма головы 6-летней девочки с истинным преждевременным половым развитием. Формирование молочных желез и скорость роста соответствовали IV стадии полового развития по Таннеру. Концентрация ЛГ и эстрадиола в сыворотке крови, как у взрослых женщин. На среднесагитальном T1-взвешенном изображении объемное образование в гипоталамусе, дающее изоинтенсивный сигнал (стрелка). Типичная картина гамартумы (Sharafuddin M., Luisiri A., Garibaldi L. R. et al. MR imaging diagnosis of cerebral precocious puberty: Importance of changes in the shape and size of the pituitary gland. Am J Roentgenol 1994; 162: 1167)

таламус или (только у мальчиков) секретирова ХГ, который стимулирует клетки Лейдига в яичках. Внутричерепные ХГ-секретирующие герминомы не вызывают преждевременного полового развития у девочек, вероятно, потому, что в отсутствие ФСГ полноценная функция яичников невозможна.

Клинические проявления. Некоторые из таких опухолей или врожденных пороков (например, гамартумы гипоталамуса) растут настолько медленно, что не сопровождаются какими-либо иными симптомами, кроме преждевременного полового развития. В других случаях нейроэндокринные нарушения проявляются за 1–2 года до того, как опухоль удастся визуализировать. На внутричерепную патологию указывают такие проявления,

как несхарный диабет, адипсия, гипертермия, неестественные вскрикивания или смех («смеховые» судороги), ожирение и кахексия. Первым признаком глиомы зрительного нерва могут быть глазные симптомы (например, экзофтальм).

Истинное преждевременное половое развитие всегда изосексуально и протекает так же, как и в отсутствие органической патологии ЦНС. Для гамартумы гипоталамуса характерно быстрое прогрессирование преждевременного полового развития. При другой патологии ЦНС может иметь место одновременный дефицит ГР, нивелирующий ростовой эффект повышенного уровня половых гормонов.

Лечение. При гамартомах гипоталамуса нейрохирургическая операция показана только в случаях упорных судорог. При другой патологии ЦНС лечебные мероприятия зависят от ее характера и локализации процесса. В любом случае средством выбора являются аналоги ГнРГ. При сопутствующем дефиците ГР можно одновременно применять препараты ГР.

152.3. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ВСЛЕДСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лучевая терапия по поводу лейкоза или внутричерепных опухолей значительно увеличивает риск преждевременного полового развития, независимо от того, направлена ли она на гипоталамус или отдаленные от него области головного мозга. Облучение в низкой дозе (18–24 Гр) ускоряет начало пубертата практически только у девочек, тогда как облучение в большой дозе (25–47 Гр) может быть причиной преждевременного пубертата и у мальчиков, причем риск этого осложнения тем выше, чем моложе ребенок.

Преждевременное половое развитие в таких случаях часто сопровождается дефицитом ГР, а также изменением состояния позвоночника и гипотиреозом, что еще больше ухудшает прогноз в отношении окончательного роста. Необходимо тщательно следить за признаками полового развития, поскольку при сочетании дефицита ГР с ростовым эффектом половых стероидов скорость роста может казаться нормальной, но быстрое увеличение костного возраста грозит уменьшением окончательного роста.

Лечение. Как и во всех других случаях истинного преждевременного полового развития, аналогично ГнРГ быстро тормозят этот процесс. Однако сопутствующий дефицит ГР и/или тиреоидных гормонов требует своевременной диагностики и лечения, чтобы улучшить перспективу дальнейшего роста.

Со временем после облучения ЦНС в высоких дозах (независимо от преждевременного полового развития в анамнезе) может развиваться дефицит гонадотропинов, что потребует заместительной терапии половыми стероидами.

152.4. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ И ГИПОТИРЕОЗ

У детей с гипотиреозом костный возраст достигает 12–13 лет позже, чем в норме. Соответственно задерживается и половое развитие. Преждевременное половое развитие у ребенка с отставанием костного возраста — явление явно не физиологическое, но оно, тем не менее, наблюдается почти у 50% детей с длительным тяжелым гипотиреозом. В этих случаях имеются обычные проявления гипотиреоза, включая замедление роста и созревания скелета. Причиной гипотиреоза служит часто хронический лимфоцитарный тиреоидит. Иногда гипотиреоз является следствием тиреоидэктомии или передозировки антигипотиреозных средств.

Половое развитие девочек в таких случаях проявляется преимущественно увеличением молочных желез и менструальноподобными кровотечениями, которые могут возникать даже при минимальном развитии молочных желез. При УЗИ таза обнаруживаются крупные яичники с множественными кистами. У мальчиков увеличиваются яички, но не половой член, отсутствует и лобковое оволосение. Рентгенография или МРТ выявляют типичное для длительного первичного гипотиреоза увеличение турецкого седла. Уровень ТТГ в плазме резко повышен (часто более 500 мкЕД/мл). Умеренно повышена и концентрация пролактина. Содержание ФСГ снижено, а ЛГ вообще не определяется. По-видимому, ТТГ в больших концентрациях взаимодействует с рецепторами ФСГ («преодоление специфичности») и тем самым имитирует действие этого гормона на половые железы в отсутствие эффектов ЛГ. В результате (в отличие от истинного преждевременного полового развития) у мальчи-

ков яички увеличиваются без стимуляции клеток Лейдига и усиления секреции тестостерона, а у девочек секреция эстрогенов яичниками не сопровождается усилением секреции андрогенов. Таким образом, при гипотиреозе имеет место неполная форма как бы истинного преждевременного полового развития. Лечение гипотиреоза быстро нормализует состояние больных. Однако яички могут оставаться увеличенными (> 30 мл в объеме) и в зрелом возрасте.

152.5. ГОНАДОТРОПИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ

Опухоли печени. Изосексуальное преждевременное половое развитие иногда возникает при гепатобластомах. Все описанные случаи наблюдались у мальчиков. Половое развитие в таких случаях начиналось в возрасте 4 мес. — 8 лет (в среднем в 2 года). Подозрение должно вызывать увеличение печени или пальпируемое образование в правом верхнем квадранте живота. Опухоль вырабатывает хорионический гонадотропин, который взаимодействует с рецепторами ЛГ на клетках Лейдига в яичках. При гистологическом исследовании яичек обнаруживается гиперплазия интерстициальных клеток в отсутствие сперматогенеза. В плазме находят повышенное содержание ХГ и α -фетопротейна, тогда как концентрация ФСГ и ЛГ, определяемая специфическим иммунометрическим методом, остается низкой. Из-за перекрестной реакции ХГ и ЛГ используемый в прошлом метод радиоиммунного анализа (РИА) давал ложно-завышенные результаты определения уровня ЛГ.

Эти опухоли требуют такого же лечения, как и другие виды рака печени. Прогноз плохой. Больные погибают через 1–2 года после установления диагноза.

Другие опухоли. Причиной преждевременного полового развития могут быть ХГ-секретирующие хориокарциномы, тератокарциномы или тератомы (называемые также эктопическими пинеаломами или атипичными тератомами), расположенные в головном мозге, средостении, половых железах или даже в надпочечниках. У мальчиков это наблюдается в 10–20 раз чаще, чем у девочек. В таких случаях обычно возрастает уровень ХГ и α -фетопротейна в плазме. Описано преждевременное половое развитие у мальчиков с синдромом Клайнфелтера при локализации опухоли в средостении.

Ложное преждевременное половое развитие. Ложное преждевременное половое развитие, связанное с патологией надпочечников, рассматривается в гл. 166, а связанное с патологией половых желез — в гл. 174 и 177.

152.6. СИНДРОМ МАК-КЬЮНА–ОЛБРАЙТА (ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ, ФИБРОЗНАЯ ОСТЕОДИСПЛАЗИЯ И НАРУШЕНИЕ ПИГМЕНТАЦИИ)

Этот синдром включает эндокринные нарушения в сочетании с пигментными пятнами на коже и фиброзной дисплазией костей. Раньше основным проявлением эндокринных нарушений у девочек считали именно преждевременное половое развитие, но в настоящее время выяснены также нарушения функции гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. В основе автономной гиперфункции эндокринных желез при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта лежит миссенс-мутация гена, кодирующего α -субъединицу G_s -белка, что стимулирует образо-

вание цАМФ и гипотетического онкопротеина, продукта гена *gsp*. Возникает ситуация, имитирующая постоянную активность рецепторов АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ, т. е. гормонов, реализующих свое действие через цАМФ. Соматическая мутация может возникать в клетках разных желез и тканей, и поэтому ее клинические проявления бывают различными.

Преждевременное половое развитие наблюдалось преимущественно у девочек (рис. 152.4). Средний возраст его начала — около 3 лет, но влагалищные кровотечения наблюдались даже у 4-месячной девочки, а вторичные половые признаки — у 6-месячной. Секретция ЛГ и ФСГ у маленьких девочек подавлена и не возрастает при стимуляции ГнРГ. Уровень эстрадиола бывает как нормальным, так и значительно повышенным (> 900 пг/мл), часто изменяется циклически и может зависеть от размеров кист в яичниках. В гораздо более редких случаях преждевременного полового развития у мальчиков отмечается симметричное увеличение яичек, вслед за чем увеличивается половой член и возникает лобковое оволосение, как при нормальном половом развитии. При гистологическом исследовании яичек обнаруживаются крупные семенные каналцы без гиперплазии клеток Лейди-



Рис. 152.4. Преждевременное половое развитие при полиоссальной фиброзной остеодисплазии (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта) у 4,5-летней девочки. В это время рост и костный возраст не отличались от нормы. Менархе наступило в 4-летнем возрасте:

А — двустороннее развитие молочных желез, пигментные пятна на животе и асимметрия лица; Б — на рентгенограмме фиброзная дисплазия дистального отдела левой локтевой кости (не показано) и утолщение костей вокруг левой орбиты и лобных костей, примыкающих к верхней челюсти

га. Возможно, это было связано с тем, что биопсию выполняли на ранней стадии полового развития. Когда костный возраст достигает пубертатных значений, и у девочек, и у мальчиков начинается секреция гонадотропинов, появляется их реакция на ГнРГ. Начинают преобладать признаки истинного преждевременного полового развития. Менструации у девочек становятся более регулярными. Описаны случаи беременности.

Динамика полового развития у больных непостоянна. Функционирующие кисты яичника часто исчезают самопроизвольно, и их пункция или резекция показана лишь в исключительных случаях. Если секреция эстрадиола продолжается, то применяют средства, блокирующие последний этап биосинтеза эстрогенов, например ингибиторы ароматазы (тестолактон, летрозол или анастрозол), или антиэстрогены (тамоксифен), которые в той или иной степени ограничивают эффекты эстрогенов и тормозят созревание скелета. Однако применение этих средств с данной целью не получило одобрения FDA; тамоксифен может оказывать гепатотоксическое действие. Длительно действующие аналоги ГнРГ показаны лишь в случаях преобладания истинного преждевременного полового развития.

Другие проявления. Гипертиреоз, развивающийся при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта, отличается от диффузного токсического зоба. Он с равной частотой встречается у лиц обоего пола, а зоб в этих случаях многоузловой. Клинические признаки тиреотоксикоза у детей наблюдаются редко, но могут иметь место увеличение щитовидной железы, несколько повышенный уровень T_3 в сыворотке крови, сниженное содержание ТТГ и выявляемые при УЗИ нарушения структуры железы. Тиреоидэктомия показана лишь в исключительных случаях.

Еще до полового развития может проявиться синдром Кушинга, обусловленный двусторонней гиперплазией коры надпочечников. Уровень АКТГ снижается, а усиленную функцию коры надпочечников не удается подавить даже большими дозами дексаметазона. Лечение — двусторонняя адреналэктомия.

В редких случаях (с равной частотой у девочек и мальчиков) наблюдается повышение секреции ГР, которое приводит к гигантизму, акромегалии или ускорению роста даже в отсутствие признаков преждевременного полового развития. Уровень ГР

в сыворотке крови повышен и еще более возрастает во время сна. Он увеличивается при введении тиролиберина и слабо отвечает на прием глюкозы внутрь. У большинства больных увеличена и концентрация пролактина в сыворотке крови, но опухоль гипофиза обнаруживается менее чем в 50% случаев. При гиперсекреции ГР применяют октреотид (длительно действующий аналог соматостатина). Прогноз для жизни благоприятный, но возможны костные деформации, повторные переломы, а также сдавление черепных нервов.

Помимо патологии эндокринных желез часто возникает фосфатурия, обуславливающая рахит или остеомалацию. Нарушения сердечно-сосудистой системы и функций печени нехарактерны, но могут служить причиной угрожающих жизни осложнений (например, холестаза у новорожденных).

152.7. СЕМЕЙНЫЙ ТЕСТОСТЕРОНОВЫЙ ТОКСИКОЗ

Эта редкая аутосомно-доминантная форма преждевременного полового развития наблюдается у сына в том случае, если аналогичная патология имела и у отца, а мать оказывается носительницей дефектного гена. Признаки полового развития появляются у ребенка в 2–3 года. Яички несколько увеличены. В биоптатах яичек обнаруживаются зрелые клетки Лейдига, иногда их гиперплазия. Имеются и признаки созревания семенных канальцев. Концентрация тестостерона в сыворотке крови повышена в той же степени, что и при истинном преждевременном половом развитии, но содержание ЛГ остается на препубертатном уровне. Импульсная секреция ЛГ и его реакция на ГнРГ отсутствуют. Причиной активации клеток Лейдига в этих случаях является миссенс-мутация гена рецептора ЛГ с конститутивной стимуляцией аденилатциклазы и образования цАМФ.

Созревание скелета ускоряется. Когда костный возраст достигает значений, характерных для начала нормального полового развития, под действием гипоталамических факторов начинается истинное преждевременное половое развитие. Такая последовательность аналогична наблюдаемой при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта (см. выше) или при врожденной гиперплазии коры надпочечников (см. п. 166.1).

Ложное преждевременное половое развитие отмечалось у некоторых мальчиков с псевдогипопаратиреозом типа IA, у которых имелась одиночная мутация гена α -субъединицы $G_s\alpha$ -белка. При нормальной температуре тела эта мутация оказывается инактивирующей, но в яичках, где температура ниже, она приводит к конститутивной активации $G_s\alpha$ -белка, постоянной стимуляции аденилатциклазы и продукции тестостерона. Таким образом, мутации как гена рецептора ЛГ, так и гена $G_s\alpha$ -белка приводят к одному и тому же результату.

Лечение. У маленьких мальчиков с успехом применяли кетоконазол (600 мг/сут в 8 дробных дозах), противогрибковый препарат, который ингибирует C17,20-лиазу и синтез тестостерона. Исходя из того, что созревание костей стимулируют именно эстрогены, некоторые авторы используют ингибиторы ароматазы (тестолактон, летрозол или анастрозол) и спиронолактон (для блокады эффектов андрогенов). Эти средства не снижают концентрацию тестостерона до нормы (т. е. до препубертатного уровня) и не полностью устраняют неблагоприятные эффекты повышенного содержания половых гормонов. Они замедляют, но не останавливают половое развитие и не всегда улучшают прогноз в отношении окончательного роста. Мальчики с созревшим генератором импульсов ГнРГ нуждаются в комбинированной терапии с применением агонистов ГнРГ.

152.8. НЕПОЛНОЕ (ЧАСТИЧНОЕ) ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Достаточно часто встречаются случаи преждевременного появления лишь отдельных признаков полового развития. У девочек чаще всего наблюдается изолированное развитие молочных желез, а у детей обоего пола — половое оволосение.

Преждевременное телархе. Преждевременным телархе называют транзитное изолированное развитие молочных желез, которое обычно наблюдается в первые 2 года жизни. В некоторых случаях девочка уже рождается с увеличенными молочными железами и это увеличение сохраняется в дальнейшем. Развитие молочных желез может быть односторонним или асимметричным, и железы часто то увеличиваются, то уменьшаются. Рост и созревание костей нормальные или несколько

опережают норму. Признаки эстрогенной стимуляции наружных половых органов отсутствуют. Случаи преждевременного телархе, как правило, спорадические и лишь редко семейные. Молочные железы после 2-летнего возраста обычно подвергаются обратному развитию или остаются увеличенными до 3–5 лет. Прогрессирование наблюдается редко. Это состояние не сказывается ни на возрасте менархе, ни на репродуктивных функциях. Уровень ФСГ в сыворотке крови и его реакция на ГнРГ могут быть выше, чем в норме. Содержание ЛГ и эстрадиола ниже порога чувствительности методов определения. При УЗИ видны яичники нормальных размеров, но нередко в них обнаруживаются мелкие кисты (< 9 мм).

В ряде случаев отмечаются системные эффекты эстрогенов: ускорение роста или созревания костей, а при УЗИ таза — увеличение яичников или матки. Это состояние называют *атипичным телархе*. От истинного преждевременного полового развития оно отличается самопроизвольной регрессией всех этих признаков. Введение ГнРГ вызывает отчетливый прирост уровня ФСГ, но не ЛГ. Патогенез типичного и атипичного телархе остается неясным. Возможно, в таких случаях задерживается переход от активного (в неонатальном периоде) к неактивному (препубертатному) состоянию гипофизарно-яичниковой системы.

Преждевременное телархе может быть первым признаком истинного или ложного преждевременного полового развития или следствием экзогенного воздействия эстрогенов. Помимо тщательного сбора анамнеза, необходимо установить костный возраст ребенка. Концентрация ФСГ, ЛГ и эстрадиола в сыворотке крови обычно низкая и не имеет диагностического значения. Необходимость в УЗИ таза возникает редко. Важнее всего длительное наблюдение, поскольку это состояние нелегко отличить от истинного преждевременного полового развития. Периодические изменения размеров молочных желез указывают на существование функционирующих фолликулярных кист яичников. Телархе у детей старше 3 лет чаще всего свидетельствует о наличии каких-то более серьезных патологических состояний.

Преждевременное пубархе (адренархе). Этим термином обозначают половое оволосение у девочек до 8 лет, а у мальчиков до 9-летнего возраста в отсутствие других признаков полового развития. Преждевременное пубархе встречается у

девочек чаще, чем у мальчиков, причем у чернокожих девочек в США чаще, чем у других. У девочек волосы появляются на лобке и больших половых губах, а у мальчиков — в промежности и на мошонке. Позже происходит оволосение подмышек и возникает типичный для взрослых запах пота. Рост и костный возраст детей обычно несколько превышают норму.

Преждевременное адrenaрхе является следствием раннего начала выработки надпочечниковых андрогенов, обусловленного ранним созреванием сетчатой зоны коры надпочечников. При этом снижается активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы и возрастает активность $C17,20$ -лиазы. Эти ферментативные изменения приводят к увеличению базального и стимулированного АКТГ уровня Δ^5 - (17 -гидроксипрегненолона и ДЭА) и, в меньшей степени, Δ^4 -стероидов (особенно андростендиона) в сыворотке крови. Содержание этих стероидов и ДЭА-сульфата обычно достигает уровня, характерного для ранних стадий нормального полового развития.

Само по себе преждевременное адrenaрхе не требует лечения. Однако у некоторых детей с преждевременным пубархе проявляются системные эффекты андрогенов: значительное ускорение роста, увеличение клитора у девочек и полового члена у мальчиков, появление угревой сыпи. Костный возраст более чем на 2 SD превышает средний для данного хронологического возраста. Чтобы отличить эти случаи *преждевременного атипичного адrenaрхе* от неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 21 -гидроксилазы проводят пробу с АКТГ с определением промежуточных продуктов стероидогенеза (главным образом, 17 -гидроксипрогестерона) в сыворотке крови. По данным эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, распространенность неклассической формы недостаточности 21 -гидроксилазы среди детей с преждевременным пубархе составляет примерно 3–6%. Нарушения активности других ферментов стероидогенеза (3β -гидроксистероиддегидрогеназы и 11β -гидроксилазы) встречаются крайне редко.

Перспективные наблюдения показывают, что примерно у 50% девочек с преждевременным адrenaрхе в зрелом возрасте развиваются гиперандрогения и поликистоз яичников, чаще в сочетании с другими проявлениями метаболического синдро-

ма (инсулинорезистентность, иногда прогрессирующая до сахарного диабета типа 2, дислиппротеидемия, артериальная гипертензия и отложение жира на животе). Повышенный риск преждевременного адrenaрхе и метаболического синдрома установлен у детей с малой массой тела для своего гестационного возраста. Это связано, по-видимому, с инсулинорезистентностью и снижением резервов β -клеток из-за недостаточного питания плода.

Преждевременное менархе. Преждевременное менархе встречается гораздо реже, чем преждевременное телархе или адrenaрхе, и диагностируется методом исключения. Влагалищное кровотечение у девочек в отсутствие других вторичных половых признаков часто связано с вульвовагинитом, попаданием в половые пути инородных тел или насилием. Необходимо исключить и такие редкие причины, как выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала и эмбриональная рабдомиосаркома влагалища. В большинстве случаев идиопатического преждевременного менархе наблюдаются всего 2–3 эпизода кровотечения. Половое развитие происходит в обычные сроки, менструальные циклы не нарушаются. Уровень гонадотропинов в плазме нормальный, но содержание эстрадиола может быть повышенным, вероятно, из-за самопроизвольных эпизодов активности яичников. Иногда при УЗИ обнаруживаются фолликулярные кисты яичников.

152.9. ЯТРОГЕННОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Причиной преждевременного появления вторичных половых признаков может быть целый ряд медикаментозных средств. Поэтому очень важно тщательно выяснять возможность контакта ребенка с такими средствами. Ложное преждевременное половое развитие у детей обоего пола бывает следствием случайного приема эстрогенов (например, оральных контрацептивов) или введения анаболических стероидов. Эстрогены легко всасываются через кожу, и поэтому многие эстрогенсодержащие косметические средства и кремы могут вызывать увеличение молочных желез у девочек и гинекомастию у мальчиков. В последние два десятилетия в Пуэрто-Рико возрастает частота преждевременного телархе и ложного преждевременного поло-

вого развития, что может быть связано с загрязнением мяса (особенно куриного) эстрогенами, которые используют в животноводстве. Экзогенные эстрогены вызывают потемнение околососковых кружков, которое редко наблюдается при преждевременном пубертате эндогенного типа. После прекращения воздействия экзогенных гормонов все эти изменения исчезают. Недавно отмечено учащение случаев вирилизации детей и женщин из-за широкого применения тестостеронового геля для лечения мужского гипогонадизма.

ЛИТЕРАТУРА

- Anasti J. N., Flack M. R., Froehlich J. et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 276–80.
- Bram D. W., Wade M. F., Dhandapani K. M. et al. Leptin and reproduction. *Steroids* 2002; 67: 95–104.
- Chahumeau M., Chemaitilly W., Trivin C. et al. Central precocious puberty in girls: An evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109: 61–7.
- Chemaitilly W., Trivin C., Adan L. et al. Central precocious puberty: Clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 289–94.
- Farel Z., Bourne H. R., Taroh I. The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 1012–20.
- Garibaldi L. R., Aceto T. Jr., Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 345–9.
- Huirne J. A., Lambalk C. B. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793–803.
- Ibanez L., Dimartino-Nardi J., Potau N. et al. Premature adrenarche — Normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671–96.
- Ibanez L., Potau N., Marcos M. V. et al. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birth-weight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 523–7.
- Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: Comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 30–5.
- Klein K., Barnes K. M., Jones J. V. et al. Increase in final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4711–6.
- Lahlou N., Carel J. C., Chaussain J. L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH antagonists: Clinical implications for pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 723–37.
- Latronico A. C., Lins T. S., Brito V. N. et al. The effect of distinct activating mutations of the luteinizing hormone receptor gene on the pituitary-gonadal axis in both sexes. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 609–13.
- Lebrethon M. C., Bourguignon J. P. Management of central isosexual precocity: Diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 394–9.
- Leger J., Reynaud R., Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000; 137: 819–25.
- Partsch C. J., Sippell W. G. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 292–302.
- Pathomvanich A., Merke D. P., Chrousos G. P. et al. Early puberty: A cautionary tale. *Pediatrics* 2000; 105: 115–6.
- Pucarelli I., Segni M., Ortore M. et al. Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 811–20.
- Stanhope R. Premature thelarche: Clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 827–30.
- Terasawa E., Fernandez D. L. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111–51.
- Trollmann R., Strehl E., Dorr H. G. Precocious puberty in children with myelomeningocele: Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 38–43.
- Van Beek J. T., Sharafuddin M. J., Kao S. C. et al. Prospective evaluation of pituitary size and shape on MR imaging after suppressive hormonal therapy in central precocious puberty. *Pediatr Radiol* 2000; 30(7): 444–6.
- Viridis R., Sigorini M., Laiolo A. et al. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 841–4.
- Viridis R., Street M. E., Zampolli M. et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998; 78: 152–4.
- Walvoord E. C., Pescovitz O. H. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: Theoretic and practical considerations. *Pediatrics* 1999; 104: 1010–4.
- Weinstein L. S. The stimulatory G protein alpha-subunit gene-mutations and imprinting lead to complex phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4622–6.

Раздел 2

Заболевания щитовидной железы

Стефен Ла Франчи (*Stephen LaFranchi*)

Глава 153

Развитие и физиология щитовидной железы

Эмбриональное развитие

Двудольная щитовидная железа впервые обнаруживается у плода на 7-й неделе внутриутробного развития, а типичные фолликулярные клетки и коллоид появляются на 10-й неделе. Синтез тиреоглобулина начинается на 4-й неделе, поглощение йода — на 8–10-й, а синтез и секреция T_4 и (в меньшей степени) T_3 — на 12-й неделе. В морфогенезе щитовидной железы и дифференцировке ее клеток принимают участие три фактора транскрипции: TTF-1, TTF-2 и PAX8. Они взаимодействуют с промоторами генов тиреоглобулина и йодидпероксидазы и тем самым влияют на образование тиреоидных гормонов. Гипоталамические нейроны плода начинают синтезировать тиролиберин на 6–8-й неделе, система портальных сосудов гипофиза формируется к 8–10-й неделе, а секреция тиролиберина впервые обнаруживается на 12-й неделе. В течение второй половины беременности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода продолжает созревать, но обратные связи в ней формируются не ранее 3-го месяца постнатальной жизни. В дифференцировке и пролиферации тиреотропных клеток гипофиза (как и соматотропных и лактотропных) важную роль играет фактор транскрипции Pit-1.

Физиология щитовидной железы

Основная функция щитовидной железы — синтез содержащих йод T_4 и T_3 . Участие в синтезе тирео-

идных гормонов — это единственно известная физиологическая роль йода. Дети грудного возраста должны получать не менее 30 мкг/кг йода в сутки, старшие дети — 70–120 мкг/сут, а подростки и взрослые — 150 мкг/сут. В Северной Америке суточное потребление йода колеблется от 240 до более 700 мкг. Между 1970-ми и 1990-ми годами среднее потребление йода в США снизилось примерно в 2 раза. В какой бы химической форме йод ни поступал в организм, щитовидная железа поглощает его только в форме йодида. Йодид продолжает поступать в щитовидную железу до тех пор, пока градиент его концентраций между тироцитами и плазмой не превысит 100:1. Поглощенный йод направляется в просвет фолликулов, где образуются тиреоидные гормоны. Транспорт йода через клеточную мембрану тироцитов осуществляется особым белком-переносчиком одновременно с натрием (Na/I-симпортер); ген этого белка клонирован.

В реакцию с тирозином вступает окисленный йодид. Эта реакция катализируется йодидпероксидазой. Основной синтезируемый тироцитами белок тиреоглобулин содержит примерно 120 остатков тирозина. При их йодировании образуются моно- и дийодтирозины. Конденсация двух молекул дийодтирозина приводит к образованию T_4 , а при конденсации одной молекулы дийодтирозина с одной монойодтирозином образуется T_3 . Эти гормоны остаются в составе тиреоглобулина и запасаются в просвете фолликула (коллоиде), пока не поступят в клетку. Тиреоглобулин представляет собой крупный глобулярный гликопротеид с молекулярной массой около 660 кДа. У большинства здоровых людей он обнаруживается в крови в нанogramмовых количествах. При активации протеаз и пептидаз из тиреоглобулина высвобождаются T_4 и T_3 .

Метаболическая активность T_3 в 3–4 раза выше активности T_4 . Щитовидная железа вырабатывает за сутки примерно 100 мкг T_4 и 20 мкг T_3 . Из присутствующего в крови T_3 на долю непосредственного секретируемого щитовидной железой гормона приходится лишь 20%, остальное его количество образуется в печени, почках и других периферических тканях при дейодировании T_4 под действием 5'-дейодиназы типа I. Активным центром дейодиназы йодтиронинов является селенцистеин. Таким образом, селен принимает косвенное участие в регуляции роста и развития организма. Около 80% необходимого для гипофиза и головного мозга T_3 образуется местно из T_4 под действием 5'-дейодиназы типа II. У плодов крыс, несмотря на очень низкую концентрацию T_3 в плазме, его уровень в головном мозге почти не отличается от такового у зрелых особей. Содержание T_3 в крови в 50 раз меньше, чем T_4 , но именно T_3 принадлежит основная физиологическая роль.

Тиреоидные гормоны повышают потребление кислорода, стимулируют синтез белка, влияют на рост и дифференцировку тканей, а также на обмен углеводов, липидов и витаминов. Свободные гормоны проникают в клетки, где T_4 дейодируется, превращаясь в T_3 . Внутриклеточный T_3 поступает в ядро и связывается с рецепторами тиреоидных гормонов. Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов, куда входят рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестерона, витамина D и ретиноидов. В разных тканях синтезируются четыре разные изоформы рецепторов тиреоидных гормонов — α_1 , α_2 , β_1 и β_2 . В мозге и гипоталамусе α_2 -рецептором является белковый продукт гена *THR42* (который раньше называли протоонкогеном *c-erb A*). Рецепторы тиреоидных гормонов состоят из домена, связывающего лиганд (T_3), шарнирного участка и ДНК-связывающего домена (цинкового пальца). Связывание T_3 рецептором приводит к активации гормончувствительного регуляторного элемента ДНК. В результате происходит синтез специфических мРНК и белков. Таким образом, один гормон (T_4) действуя в различных тканях через тканеспецифичные изоформы рецепторов тиреоидных гормонов и специфичные для разных генов гормончувствительные регуляторные элементы, вызывает разнообразные эффекты.

Примерно 70% присутствующего в крови T_4 находится в прочном комплексе с тироксинсвязыва-

ющим глобулином. К менее важным транспортным белкам относится тироксинсвязывающий преальбумин, называемый *транстиретином*, и альбумин. На долю свободного T_4 в сыворотке крови приходится всего 0,03% гормона. В комплексе с тироксинсвязывающим глобулином находится и около 50% присутствующего в крови T_3 ; почти все остальное его количество связано с альбумином, и на долю свободного T_3 приходится 0,3%. Поскольку при многих клинических состояниях концентрация тироксинсвязывающего глобулина меняется, трактовка сдвигов в содержании T_4 или T_3 требует учета уровня этого белка.

Регуляция щитовидной железы

Функция щитовидной железы регулируется гликопротеидом ТТГ, который вырабатывается и секретируется передней долей гипофиза. ТТГ стимулирует секрецию тиреоидных гормонов, активируя аденилатциклазу в тироцитах. Он состоит из двух нековалентно связанных субъединиц α и β ; α -субъединица та же самая, что входит в состав ЛГ, ФСГ и ХГ. Специфичность каждому из этих гормонов придает β -субъединица. Синтез и секреция ТТГ стимулируются трипептидом тиролиберин, который синтезируется в гипоталамусе и поступает в гипофиз. Тиролиберин имеется и в других отделах головного мозга, а также в ряде внутренних органов. Помимо своей эндокринной функции он играет роль и нейтромедиатора. При сниженной секреции тиреоидных гормонов секреция тиролиберина и ТТГ возрастает. Введение тиреоидных гормонов или усиление их синтеза ингибирует продукцию тиролиберина и ТТГ. Уровень тиролиберина в сыворотке крови крайне низок; измеримые его количества имеются только у новорожденных.

Дальнейшая регуляция содержания тиреоидных гормонов в крови осуществляется на периферии. При многих внутренних болезнях на периферии уменьшается образование T_3 из T_4 . К факторам, ингибирующим 5'-дейодиназу T_4 , относятся голодание, хроническое истощение, острые заболевания, а также некоторые лекарственные вещества. Уровень T_3 может значительно снижаться, тогда как содержание T_4 и ТТГ остается нормальным. Снижение уровня T_3 приводит, вероятно, к уменьшению потребления кислорода, утилизации субстратов окисления и общей скорости катаболизма.

Исследование функции щитовидной железы

Тиреоидные гормоны в сыворотке крови. Существуют методы определения всех форм тиреоидных гормонов в сыворотке: T_4 , свободного T_4 , T_3 , свободного T_3 и дийодтиронинов. В крови присутствует также метаболически инертная форма T_3 (3,5',3'-трийодтиронин) — так называемый реверсивный T_3 . При трактовке результатов определения всех этих соединений необходимо учитывать возраст больного, особенно если речь идет о новорожденном.

Гликопротеидовый димер *тиреоглобулин* синтезируется в тироцитах и через их апикальную мембрану секретируется в коллоид. Небольшое, но измеримое его количество попадает и в кровь. При стимуляции щитовидной железы ТТГ уровень тиреоглобулина в сыворотке крови возрастает, а при снижении секреции ТТГ — падает. Содержание тиреоглобулина повышено у новорожденных, у больных диффузным токсическим зобом и другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также у лиц с эндемическим зобом. Наиболее резкое возрастание уровня тиреоглобулина наблюдается при дифференцированном раке щитовидной железы. В отсутствие этой железы уровень тиреоглобулина не поддается определению.

Повышенная концентрация ТТГ в сыворотке крови — очень чувствительный показатель первичного гипотиреоза. В настоящее время используют методы определения ТТГ III поколения (хемолуминисцентные), которые позволяют определять его уровень даже в условиях полного подавления секреции этого гормона. По завершении неонатального периода содержание ТТГ в норме не достигает и 6 мкЕД/мл. Высокая чувствительность новых методов определения ТТГ делает ненужной пробу с тиролиберином при диагностике многих заболеваний щитовидной железы.

Щитовидная железа во внутриутробном и неонатальном периодах. Начиная с середины беременности уровень T_4 в сыворотке крови плода нарастает и к моменту рождения достигает примерно 11,5 мкг%. Содержание T_3 также начинает увеличиваться с 20-й недели беременности и к концу ее составляет около 45 нг/мл. Однако уровень реверсивного T_3 у плода очень высок (250 нг/мл на 30-й неделе) и к моменту рождения снижается до 150 нг%. Концентрация ТТГ в сыворотке кро-

ви прогрессивно нарастает, составляя к моменту рождения 10 мЕД/л. Плацента пропускает к плоду примерно $1/3$ материнского T_4 , и этот гормон может поддерживать развитие плода (особенно его мозга) до начала синтеза тиреоидных гормонов его собственной щитовидной железой. Гипотиреоз у матери повышает риск неврологических дефектов у плода, а гипотиреоз у плода может частично компенсироваться материнским T_4 .

В момент рождения происходит острый выброс ТТГ и через 30 мин у доношенного ребенка концентрация ТТГ в сыворотке крови достигает 60 мЕД/л. В течение 24 ч концентрация ТТГ быстро снижается, а в последующие 5 сут уменьшается более постепенно до уровня ниже 10 мкЕД/мл. Острый выброс ТТГ приводит к резкому подъему уровня T_4 (примерно до 16 мкг/мл) и T_3 (примерно до 300 нг/мл) приблизительно через 4 ч после рождения. Возрастание уровня T_3 в это время обусловлено, в основном, усиленной периферической конверсией T_4 в T_3 . За первые 2 нед. жизни содержание T_4 постепенно снижается до 12 мкг%, а содержание T_3 за 1-ю неделю падает ниже 200 нг/мл. Уровень свободного T_3 в сыворотке крови грудных детей составляет примерно 540 пг/мл, а в раннем детском возрасте — 210–440 пг/мл. Содержание реверсивного T_3 в первые 2 нед. жизни остается постоянным (200 нг/мл), а к 4-й неделе снижается до 50 нг/мл. Поступление материнского T_4 через плаценту к плоду не препятствует диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных.

Тироксинсвязывающий глобулин в сыворотке крови. В плазме тиреоидные гормоны образуют комплекс с тироксинсвязывающим глобулином. Этот гликопротеид синтезируется в печени. При нарушении функций печени его уровень в плазме изменяется, что сказывается на содержании общего T_4 . Этот глобулин связывает примерно 70% присутствующего в плазме T_4 и 50% T_3 . Его содержание возрастает при беременности, в неонатальном периоде, а также при приеме оральных контрацептивов (эстрогенов), перфеназина и героина. Напротив, андрогены, анаболические стероиды, глюкокортикоиды и L-аспарагиназа снижают уровень тироксинсвязывающего глобулина в плазме, действуя на его синтез в печени. Фенитоин (дифенилгидантоин) изменяет показатели функции щитовидной железы иным механизмом. Он стимулирует синтез печеночных ферментов, разрушающих T_4 , и ускоряет его поглощение тканями. Аналогичным

образом действуют фенобарбитал и карбамазепин. Некоторые лекарственные средства, особенно фенитоин, ингибируют взаимодействие T_4 и T_3 с тироксинсвязывающим глобулином. Увеличение или снижение уровня этого белка бывает и следствием генетических дефектов (см. гл. 154). Его уровень в плазме резко снижается либо из-за нарушения синтеза в печени, либо из-за повышенных потерь с мочой, как при врожденном нефротическом синдроме.

Радионуклидные исследования *in vivo*. Совершенствование методов определения гормонов щитовидной железы и ТТГ уменьшило необходимость исследования поглощения ею радиоактивного йода. Механизмы захвата и концентрирования йода в железе можно оценить, измеряя поглощение нуклида ^{123}I (период полувыведения — 13 ч). Используемые при этом дозы радиоактивного йода (0,1–0,5 мКи) гораздо меньше, чем применявшиеся ранее дозы ^{131}I . При исследовании детей предпочитают использовать $^{99\text{m}}\text{Tc}$, поскольку в отличие йода он захватывается щитовидной железой, не входя в состав органических соединений, а его период полувыведения составляет всего 6 ч. Присутствие щитовидной железы (при подозрении на ее агенезию), эктопической тиреоидной ткани или «горячих» узлов в щитовидной железе выясняют путем сканирования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Лучевая нагрузка при этом меньше, а качество изображения лучше. ^{131}I у детей применяют только в случаях рака щитовидной железы.

УЗИ щитовидной железы. УЗИ щитовидной железы позволяет определить ее локализацию, размер и форму, а также оценить характер узлов — кистозный или солидный. При подозрении на агенезию и, особенно, эктопию тиреоидной ткани УЗИ менее надежно, чем радионуклидные исследования. УЗИ дает возможность определить нормальное положение щитовидной железы у детей с подозрением на щитовидно-язычные кисты. При аутоиммунном тиреоидите оно обнаруживает рассеянные очаги гипоехогенности. УЗИ позволяет точнее, чем пальпация, определить размер зоба и наличие узлов в нем.

Литература

- Burrow G. H., Fisher D. A., Larsen P. R. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072.
Cavalieri R. D. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. [Review.] *Thyroid* 1997; 7: 177.

Fisher D. A. Physiological variations in thyroid hormones: Physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996; 42: 135.

Fisher D. A., Brown R. S. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th ed. / L. E. Braverman, R. D. Utiger (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 959.

Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549.

Hollowell J. G., Staehling N. W., Hannon W. H. et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3398.

O'Reilly D. S. Thyroid function tests — Time for a reassessment. *Br Med J* 2000; 320: 1332–4.

Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 149.

Глава 154

Нарушение уровня тироксинсвязывающего глобулина

Сами по себе изменения уровня тироксинсвязывающего глобулина не вызывают клинических симптомов и не требуют лечения. Они обычно обнаруживаются случайно при выявлении чрезмерно низкой или высокой концентрации T_4 и могут быть причиной ошибочного диагноза гипо- или гипертиреоза.

Дефицит тироксинсвязывающего глобулина — сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. Врожденный дефицит этого белка чаще всего обнаруживается в ходе массовых обследований новорожденных на гипотиреоз, когда в качестве первичного показателя используют уровень T_4 . У носителей этого дефекта снижено содержание T_4 в крови и повышено поглощение T_3 смолой, но концентрация свободного T_4 и ТТГ в норме. Отсутствие или низкий уровень тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови подтверждают диаг-

ноз. Этот признак чаще встречается у мальчиков, поскольку он связан с дефектом гена, расположенного на коротком плече X-хромосомы. Его частота составляет 1:2400 новорожденных мальчиков, причем в 36% случаев уровень тироксинсвязывающего глобулина оказывается ниже 1 мг%. Среди гетерозиготных новорожденных девочек менее тяжелые формы дефицита этого белка выявляются с частотой 1:42 000. Полный его дефицит (уровень ниже 5 мкг%) встречается гораздо реже. В 3 из 8 семей с полной потерей тироксинсвязывающей способности глобулина обнаружена мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в структуре белка; в других случаях причиной снижения способности этого белка связывать T_4 служили другие точечные мутации, изменяющие четвертичную структуру белка. Приобретенный дефицит тироксинсвязывающего глобулина наблюдается при лечении андрогенами и глюкокортикоидами, печеночной недостаточности (но не гепатите) и болезнях почек с протеинурией.

Избыток тироксинсвязывающего глобулина — тоже безвредный сцепленный с X-хромосомой доминантный признак, который встречается с частотой 1:25 000. Он обнаруживается главным образом в зрелом возрасте, но массовые обследования могут выявить его и у новорожденных. Уровень T_4 , а иногда и T_3 в таких случаях повышен, содержание свободного T_4 и ТТГ нормальное, а поглощение T_3 смолой снижено. Диагноз подтверждает высокий уровень тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови. Содержание T_4 у новорожденных достигает 95 мкг%, а через 2–3 нед. снижается до 20–30 мкг%. Полагают, что столь высокий уровень гормона отчасти обусловлен физиологическим повышением концентрации тироксинсвязывающего глобулина под действием материнских эстрогенов. При избытке этого белка сохраняется эутиреоз. Аналогичный дефект можно выявить и у других членов семьи. Приобретенный избыток тироксинсвязывающего глобулина наблюдается при беременности, приеме эстрогенов и гепатите.

За гипертиреоз можно принять *семейную дисальбуминемическую гипертироксинемию*, наследуемую как аутосомно-доминантный признак. Резкое повышение связывания T_4 аномальным альбумином приводит к повышению концентрации гормона в сыворотке крови. Однако уровень свободного T_4 , свободного T_3 и ТТГ остается нормальным. Содержание общего T_3 , если и повыше-

но, то очень слабо. При этом состоянии сохраняется эутиреоз.

ЛИТЕРАТУРА

Mandel S. H., Hanna C. E., Boston B. A. et al. Thyroxine binding globulin deficiency detected by newborn screening. J Pediatr 1993; 122: 227–30.

Refetoff S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man. Endocr Rev 1989; 10: 275.

Глава 155

Гипотиреоз

Причиной гипотиреоза может быть не только недостаточная секреция тиреоидных гормонов, но и дефекты их рецепторов (табл. 155.1). Заболевание может проявляться сразу после рождения. Если же его признаки появляются позднее, то оно либо действительно приобретенное, либо только кажется таковым, а на самом деле является следствием какого-либо врожденного нарушения с поздним клиническим проявлением. Термин «*кретинизм*», который часто используют как синоним врожденного гипотиреоза, применяться не должен.

Врожденный гипотиреоз

Встречаются как спорадические, так и семейные случаи врожденного гипотиреоза (с зобом или без него). Дефицит тиреоидных гормонов часто бывает тяжелым, и его симптомы очевидны уже в первые недели жизни. При менее выраженном нарушении проявления дефицита могут привлечь внимание лишь через много месяцев.

Эпидемиология. По данным национальных программ массового обследования новорожденных, распространенность врожденного гипотиреоза составляет 1:4000. Среди афроамериканцев он встречается реже (1:32 000), чем среди других жителей Америки (1:2000), и у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков.

Этиология

Дисгенезия щитовидной железы. Дисгенезия щитовидной железы (аплазия, гипоплазия или эктопия) лежит в основе 85% случаев врожденного гипотиреоза; 10% приходится на врожденные де-

Таблица 155.1

Причины врожденного гипотиреоза

Первичный гипотиреоз	Центральный (вторичный) гипотиреоз
<p>Нарушение развития щитовидной железы в эмбриогенезе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агенезия, эктопия (дисгенезия) <p>Нарушение синтеза тиреоидных гормонов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации гена тиреоидной оксидазы (у гомозигот — гипотиреоз постоянный, у гетерозигот — транзиторный) • Нарушение транспорта йодида • Недостаточность йодидпероксидазы • Нарушение синтеза тиреоглобулина • Нарушение дейодирования <p>Дефицит йода (эндемический зоб)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неврологический тип • Микседематозный тип <p>Материнские антитела</p> <ul style="list-style-type: none"> • Блокирующие рецепторы ТТГ (тиреоблокирующие антитела или иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ) <p>Прием матерью медикаментозных средств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Радиоактивный йод, йодиды • Пропилтиоурацил, тиамазол • Амниодарон 	<p>Мутации гена <i>Pit-1</i> (гомесобокс-белка)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дефицит ТТГ, ГР и пролактина <p>Мутации гена <i>Prop-1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Дефицит ТТГ, ГР, пролактина, ЛГ, ФСГ и (возможно) АКТГ <p>Дефицит тиролиберина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изолированный? • Множественный дефицит гипоталамических гормонов (например, при краниофарингиоме) <p>Резистентность к тиролиберину</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации гена рецептора тиролиберина <p>Дефицит ТТГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации гена β-цепи • Множественный дефицит гипофизарных гормонов <p>Резистентность к ТТГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации гена $G_s\alpha$ (например, псевдогипопаратиреоз типа IA) • Мутации гена рецептора ТТГ

фекты синтеза T_4 , 5% — результат трансплацентарного переноса материнских антител, блокирующих рецепторы ТТГ. Примерно в $1/3$ случаев дисгенезии остатки тиреоидной ткани не удается обнаружить даже с помощью чувствительных методов радионуклидного сканирования (*аплазия*). У остальных детей такие остатки могут быть расположены в основании языка (*язычная щитовидная железа*) или на обычном месте (*гипоплазия*).

Дисгенезия щитовидной железы лишь в 2% случаев имеет семейный характер, остальные случаи — спорадические.

Причины дисгенезии щитовидной железы чаще всего остаются неизвестными. В морфогенезе и дифференцировке этой железы важную роль играют три фактора транскрипции: TTF-1, TTF-2 и PAX-8; из 98 обследованных новорожденных с врожденным гипотиреозом у двоих обнаружены мутации гена PAX-8. У одного из них имелась эктопия щитовидной железы, а у второго — ее гипоплазия. У двух сибсов с агенезией железы выявлены мутации гена TTF-2. У этих детей имелись также расщелины губ и атрезия хоан.

Частое обнаружение дисгенезии щитовидной железы только у одного из однояйцевых близнецов свидетельствует о действии повреждающего фактора в период внутриутробного развития. Таким фактором могли бы быть материнские антигипотиреозные антитела, поскольку они принадлежат преимуще-

ственно к классу IgG и способны проникать через плаценту. В ряде случаев у матери и ребенка действительно находят антитела к йодидпероксидазе, однако патогенная роль этих антител не доказана. У некоторых новорожденных с дисгенезией щитовидной железы, как и у их матерей, в крови присутствуют антитела, обладающие блокирующим рост и цитотоксическим действием на тироциты. Такие антитела с большей вероятностью могут быть причиной дисгенезии.

Эктопическая тиреоидная ткань (язычная или подъязычная щитовидная железа) способна в течение многих лет секретировать достаточное количество тиреоидных гормонов, но может быть причиной гипотиреоза и в раннем детстве. В таких случаях внимание привлекает растущая опухоль в основании языка или посредине шеи, обычно на уровне подъязычной кости. Иногда при этом обнаруживаются щитовидно-язычные кисты. Эктопия щитовидной железы встречается у сибсов. Удаление эктопической ткани часто приводит к гипотиреозу, поскольку в большинстве случаев она служит единственным источником тиреоидных гормонов. Скрининг новорожденных позволяет своевременно диагностировать эктопию щитовидной железы.

Нарушения синтеза T_4 . В основе врожденного гипотиреоза могут лежать различные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов. При неполных

дефектах возможна компенсация и гипотиреоз проявится лишь через много лет. Почти всегда в таких случаях имеется зоб. При массовом обследовании новорожденных эти нарушения выявляются с частотой 1:30 000–1:50 000. Они наследуются ауто-сомно-рецессивным путем.

Нарушение транспорта йодида. Этот редкий дефект наблюдался, в частности, у 9 новорожденных из родственных семей, принадлежащих к секте гуттеритов. 50% описанных случаев выявлено в Японии. Примерно в $1/3$ семей имелись близкородственные браки. В основе, вероятнее всего, лежат мутации гена, кодирующего Na/I-симпортер. Клинический гипотиреоз (с зобом или без него) часто развивается в первые месяцы жизни. Массовое обследование новорожденных позволяет обнаружить это состояние гораздо раньше. В Японии, однако, зоб и гипотиреоз в таких случаях развиваются после 10-летнего возраста, что связано, по-видимому, с высоким потреблением йода в этой стране (нередко до 19 мг/сут).

Энергозависимый механизм концентрирования йода нарушается не только в щитовидной, но и в слюнных железах. В отличие от других дефектов синтеза тиреоидных гормонов, для этого нарушения характерно низкое поглощение радиоактивного йода и пертехнетата. Диагностика может потребовать определения отношения ^{123}I в слюне и сыворотке крови. Для лечения можно использовать большие дозы йодида калия, но лучше применять T_4 .

Нарушения йодирования остатков тирозина и конденсации йодтирозинов, связанные с недостаточностью йодидпероксидазы. Недостаточность йодидпероксидазы — одна из наиболее частых причин нарушений синтеза T_4 . Йодид, поглощаемый щитовидной железой, быстро окисляется, превращаясь в активную форму йода, которая присоединяется к остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина. Этот процесс требует присутствия H_2O_2 , йодидпероксидазы и ее кофактора гемина. Возможен дефицит каждого из этих компонентов, и поэтому заболевание характеризуется клинической и биохимической гетерогенностью. Массовое обследование новорожденных в Нидерландах выявило полное отсутствие йодирования остатков тирозина в 23 случаях (1:60 000); в других странах частота этого дефекта неизвестна. Типичным признаком данного дефекта является резкое падение радиоактивности щитовидной железы при

введении перхлората или тиоционата через 2 ч после приема радиоактивного йода. В норме после введения перхлората радиоактивность железы снижается менее чем на 10%, тогда как у больных она падает на 40–90%. У детей с врожденным гипотиреозом обнаружено несколько мутаций гена йодидпероксидазы. При **синдроме Пендреда** (сочетание зоба с нейросенсорной тугоухостью) проба с перхлоратом тоже положительна. В основе этого синдрома лежит, по-видимому, дефект белкового транспортера сульфата, общего для щитовидной железы и улитки уха.

В продукции H_2O_2 принимает участие тиреоидная оксидаза 2. Инактивирующие мутации обоих аллелей гена этого фермента приводят к постоянному врожденному гипотиреозу, тогда как при повреждении одиночного гена развивается транзиторный гипотиреоз.

Нарушения синтеза тиреоглобулина. Описано примерно 100 таких случаев. Они характеризуются наличием зоба, повышенным уровнем ТТГ, низкой концентрацией T_4 и практически отсутствием тиреоглобулина в сыворотке крови. В ЮАР у коров и в Нидерландах у коз с врожденным зобом обнаружены точечные мутации гена тиреоглобулина. Аналогичные молекулярные дефекты выявлены и у отдельных больных.

Нарушения дейодирования. В норме от моноидиодтирозинов (образующихся при протеолизе тиреоглобулина) либо в самой щитовидной железе, либо в периферических тканях под действием дейодиназы отщепляется йод, который вновь используется для йодирования тиреоглобулина. При недостаточности дейодиназы возникает тяжелый дефицит йода вследствие постоянной потери йодированных тирозинов с мочой. Это приводит к дефициту тиреоидных гормонов и развитию зоба. Нарушение дейодирования может иметь место только в щитовидной железе, только в периферических тканях или быть универсальным.

Антитела, блокирующие рецепторы ТТГ. Эти антитела, или тиреоблокирующие иммуноглобулины, блокируют связывание ТТГ с его рецепторами. Трансплацентарный перенос материнских тиреоблокирующих антител — одна из редких причин врожденного гипотиреоза (частота около 1:50 000–1:100 000 новорожденных). Эту возможность следует учитывать при наличии в анамнезе матери аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (хронический лимфоцитарный тиреоидит,

диффузный токсический зоб) независимо от терапии или в случаях врожденного транзиторного гипотиреоза у других детей той же матери. В такой ситуации необходимо определять тиреоблокирующие антитела у матери во время беременности. У новорожденных и их матерей одновременно могут присутствовать также тиреостимулирующие антитела и антитела к йодидпероксидазе. Иногда при сканировании с ^{99m}Tc -пертехнетатом или ^{125}I тиреоидную ткань обнаружить вообще не удается, что имитирует агенезию щитовидной железы. Время полужизни антител в крови ребенка составляет 21 сут, и примерно через 3 мес. гипотиреоз исчезает. Отмена заместительной гормональной терапии в таких случаях позволяет обнаружить нормальную щитовидную железу. Своевременное выяснение этой причины врожденного гипотиреоза позволяет избежать ненужного длительного лечения, предвидеть возможность аналогичного состояния у последующего потомства и успокоить родителей в отношении прогноза.

Введение радиоактивного йода. Описаны случаи врожденного гипотиреоза в результате введения беременным женщинам радиоактивного йода с целью терапии диффузного токсического зоба или рака щитовидной железы. В 1976 г. почтовый опрос эндокринологов США обнаружил 237 случаев введения терапевтических доз ^{131}I женщинам в I триместре беременности. Щитовидная железа плода способна поглощать йод уже на 70–75-й день внутриутробной жизни. Поэтому перед введением радиоактивного йода необходимо проверять на беременность всех женщин репродуктивного возраста независимо от срока последней менструации или применения контрацептивных средств. Введение радиоактивного йода противопоказано и во время лактации, так как йод легко проникает в молоко.

Дефицит ТТГ и гипотиреоз встречаются при любом из пороков развития гипофиза или гипоталамуса (см. гл. 147). Чаще при этом имеет место недостаточность тиролиберина. Распространенность гипотиреоза вследствие дефицита ТТГ составляет 1:30 000–1:50 000 новорожденных, но при массовых обследованиях выявляется только 30–40% этих случаев. У большинства больных детей имеется множественный дефицит гормонов гипофиза, который проявляется гипогликемией, длительной желтухой и микропенией в сочетании с септооптической дисплазией, заячьей губой и другими дефектами лица по средней линии.

В основе комбинированного дефицита ТТГ, ГР и пролактина лежат наследуемые рецессивно *мутации гена Pit-1*, который кодирует одноименный фактор транскрипции. Этот фактор участвует в дифференцировке и пролиферации соматотропных, лактотропных и тиреотропных клеток гипофиза. Таких больных можно выявить, проверяя реакцию пролактина и ТТГ на тиролиберин. Отсутствие подъема уровня пролактина после введения тиролиберина указывает на необходимость исследования гена *Pit-1*.

Изолированный дефицит ТТГ — редкая аутосомно-рецессивная патология. У 2 детей из Японии и 3 детей из двух родственных греческих семей найдены разные точечные мутации гена β -субъединицы ТТГ. У двух sibсов из немецкой семьи мутация приводила к сдвигу рамки считывания гена и преждевременному окончанию транскрипции.

У 3 детей из одной семьи обнаружена *мутация гена, кодирующего рецептор ТТГ*. Уровень ТТГ в сыворотке крови больных был повышен, но содержание T_4 оставалось нормальным. 2 больных были выявлены при массовом обследовании новорожденных. Несмотря на резистентность к ТТГ, дети сохраняли эутиреоидное состояние. В 3 других случаях предполагаемых мутаций этого гена наблюдался тяжелый гипотиреоз. Дефект наследовался как аутосомно-рецессивный признак. Описаны как гомозиготы, так и смешанные гетерозиготы по мутациям гена рецептора ТТГ.

Резистентность к ТТГ. У ряда новорожденных с легким врожденным гипотиреозом в дальнейшем был диагностирован псевдогипопаратиреоз типа Ia. Молекулярная причина резистентности к ТТГ в этих случаях заключалась в генерализованном дефекте образования цАМФ вследствие генетической недостаточности α -субъединицы G_s -белка (см. гл. 162).

Обнаружено и несколько случаев резистентности только к ТТГ, которые характеризовались низким уровнем T_4 в сыворотке крови, повышенным содержанием иммунореактивного и биологически активного ТТГ и отсутствием реакции на экзогенный ТТГ.

Дефект рецептора тиролиберина. У одного больного с изолированным дефицитом ТТГ и гипотиреозом отсутствовал ответ ТТГ и пролактина на стимуляцию тиролиберинем, и поэтому был заподозрен дефект рецептора тиролиберина. Данный больной представлял собой смешанную гетерози-

готу по мутации гена, кодирующего этот рецептор. Мутация привела к потере способности рецептора связывать тиролиберин.

Резистентность к тиреоидным гормонам. Обнаруживается все большее число случаев резистентности к эндо- и экзогенным T_4 и T_3 . У большинства больных отмечается зоб и повышение уровня T_4 , T_3 , свободного T_4 и свободного T_3 . В этих случаях, несмотря на клинический эутиреоз, нередко ошибочно диагностируют диффузный токсический зоб. Иногда наблюдаются некоторые признаки гипотиреоза, включая легкую умственную отсталость и задержку роста и созревания скелета. Этой патологии часто сопутствует синдром нарушения внимания с гиперактивностью. Однако у больных с последним синдромом риск резистентности к тиреоидным гормонам не повышен. Степень резистентности тканей к тиреоидным гормонам у разных больных может быть различной. В отличие от диффузного токсического зоба, уровень ТТГ в сыворотке крови (при определении чувствительным методом) не снижен, а умеренно повышен или нормален, но в любом случае не соответствует содержанию T_4 и T_3 . От диффузного токсического зоба это состояние отличает и сохранение ответа ТТГ на стимуляцию тиролиберином. Отсутствие снижения уровня ТТГ свидетельствует о резистентности к тиреоидным гормонам не только периферических тканей, но и гипофиза. Этот дефект наследуется обычно как аутосомно-доминантный признак. Обнаружено более 40 различных точечных мутаций гена β -рецептора тиреоидных гормонов, изменяющих гормонсвязывающий домен этого рецептора, но не они определяют фенотип патологии. Одна и та же мутация выявляется у лиц с генерализованной и изолированной резистентностью гипофиза, причем оба эти варианта встречаются даже у членов одной семьи. У гомозигот по мутации гена рецептора тиреоидных гормонов резистентность выражена особенно сильно. Поскольку она существует и у гетерозигот, это говорит о доминантно-негативном эффекте аномального рецепторного белка, который препятствует функции рецептора, кодируемого нормальным аллелем гена. О таком диагнозе следует думать в случаях обнаружения повышенного уровня T_4 при скрининге новорожденных. В отсутствие задержки роста и созревания костей лечение обычно не требуется.

У 2 детей от близкородственных браков наблюдалась аутосомно-рецессивная форма резистент-

ности к тиреоидным гормонам. В этих случаях гипотиреоз проявлялся рано, а исследования ДНК у одного ребенка обнаружили крупную делецию в гене β -рецептора тиреоидных гормонов. Такой генетический дефект обуславливает, по-видимому, высокую степень резистентности к этим гормонам.

Известны отдельные случаи, в которых резистентным к тиреоидным гормонам оказывался только гипофиз, а периферические ткани сохраняли чувствительность к ним. Поэтому у больных наблюдался зоб и гипертиреоз. Результаты лабораторных исследований не отличались от таковых при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам. Это состояние необходимо отличать от ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза. Описан случай успешного лечения D-тироксинном. У другого больного снижения секреции ТТГ удалось добиться с помощью бромокриптина.

Воздействие йода. Врожденный гипотиреоз может быть следствием воздействия на плод избыточного количества йодидов или антитиреоидных средств. Это может произойти в результате смазывания кожи матери йодом перед кесаревым сечением или обработки шейки матки йодом перед родами. Гипотиреоз у новорожденных в таких случаях транзиторный, и его нельзя путать с другими формами врожденного гипотиреоза. Транзиторный гипотиреоз, особенно у новорожденных с малой массой тела, может развиваться и при местном применении йодсодержащих антисептиков, которыми часто пользуются в яслях и при хирургических операциях. Источником йодидов могут быть и средства от бронхиальной астмы. У некоторых детей причиной гипотиреоза служит амиодарон — антиаритмический препарат с высоким содержанием йода. В большинстве таких случаев имеется зоб (см. п. 157.3).

Дефицит йода, эндемический зоб. Дефицит йода, или эндемический зоб (практически отсутствующий в США), — самая частая причина врожденного гипотиреоза в мире. Дефицит йода особенно тяжело сказывается на недоношенных детях, которые могут получать этот элемент только с молоком матери.

Функция щитовидной железы у недоношенных детей. После рождения показатели функции щитовидной железы у недоношенных детей качественно, но не количественно сходны с таковыми у детей, родившихся в срок. Уровень T_4 в сыворотке

пуповинной крови снижен пропорционально гестационному возрасту и массе тела при рождении. Меньшим оказывается и выброс ТТГ сразу после рождения; при респираторном дистресс-синдроме низкий уровень T_4 сохраняется в течение всей первой недели жизни. В дальнейшем уровень этого гормона постепенно возрастает и примерно к 6-недельному возрасту достигает нормы. Концентрация T_3 в сыворотке крови при измерении методом равновесного диализа обычно нормальная. У недоношенных детей чаще выявляется транзиторное повышение уровня ТТГ, свидетельствующее о транзиторном первичном гипотиреозе. У детей с гестационным возрастом менее 28 нед. незрелость собственной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы отягощается отсутствием материнских тиреоидных гормонов. Поэтому эти дети какое-то время нуждаются в заместительной гормональной терапии. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Клинические проявления. У большинства детей с врожденным гипотиреозом, даже при полной агенезии щитовидной железы, признаки и симптомы в ранние сроки после рождения выражены слабо. Это объясняется трансплацентарным переносом некоторого количества материнского T_4 , который может составлять 33% нормального уровня T_4 в сыворотке крови. Одновременно возрастает содержание ТТГ, что и позволяет выявлять большинство случаев врожденного гипотиреоза при массовых обследованиях новорожденных.

Диагноз врожденного гипотиреоза основывается на лабораторных данных, получаемых в ходе массового скрининга новорожденных. Однако ошибки не исключены, и поэтому необходимо обращать особое внимание на ранние клинические признаки. До начала массовых обследований на гипотиреоз это заболевание выявлялось редко. Тем не менее некоторые клинические признаки все же существуют. Врожденный гипотиреоз встречается у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Масса тела и рост при рождении нормальные, но размер головы может быть несколько увеличенным из-за слизистого отека мозга. Ранним признаком служит затянувшаяся физиологическая желтуха новорожденных из-за нарушенного образования глюкуронидов билирубина. В первый месяц жизни ребенок вяло сосет грудь, не проявляет интереса к окружению, сонлив, во время кормления у него часто возникают приступы кашля с удушьем. От-

мечаются затрудненное шумное дыхание (отчасти из-за увеличенного языка), приступы удушья и отек слизистой оболочки полости носа, а иногда и типичный дыхательный дистресс-синдром. Эти дети редко кричат, больше спят, у них понижен аппетит. Характерны общая вялость, плохо поддающийся лечению запор, большой живот и пупочная грыжа. Температура тела часто ниже 35°C , руки и ноги холодные, кожа покрыта пятнами. Иногда наблюдается отек наружных половых органов и конечностей. Пульс редкий, обычно выслушиваются сердечные шумы, выявляются кардиомегалия и бессимптомный выпот в полость перикарда. Нередко имеет место макроцитарная анемия, не поддающаяся лечению препаратами железа. Из-за медленного развития симптомов врожденный гипотиреоз часто диагностируют слишком поздно.

В последующие месяцы задержка физического и психического развития становится все более очевидной, и к 3–6-месячному возрасту разворачивается полная клиническая картина гипотиреоза (рис. 155.1). В случаях частичного дефицита тиреоидных гормонов симптомы выражены слабее, возникают позднее, а клиническая картина остается неполной. Хотя грудное молоко содержит значительное количество тиреоидных гормонов, особенно T_4 , его недостаточно для компенсации врожденного гипотиреоза и это не препятствует выявлению заболевания при массовых обследованиях новорожденных.

Рост детей замедлен, руки и ноги короткие, размер головы может быть увеличен, передний и задний роднички широко открыты. Именно этот признак первым позволяет заподозрить врожденный гипотиреоз (задний родничок более 0,5 см наблюдается только у 3% здоровых новорожденных). Глаза широко расставлены, нос широкий, переносица вдавлена, глазные щели узкие, веки отечные. Рот открыт, и из него высовывается толстый и широкий язык. Зубы прорезываются поздно, шея короткая и толстая, над ключицами и на плечах имеются отложения жира. Ладони широкие, пальцы короткие, кожа сухая и шероховатая, потливость уменьшена. Отмечаются локальные слизистые отеки (микседема), особенно на веках, тыльных сторонах кистей и наружных половых органах. Кожа из-за каротинемии может быть желтоватой, но склеры остаются белыми. Кожа на голове толстая, волосы жесткие, ломкие и редкие. Лоб низкий и морщинистый, голос хриплый.



Рис. 155.1. 6-месячная девочка с врожденным гипотиреозом. В неонатальном периоде развивалась плохо, страдала запором. Девочка была сонливой, не улыбалась, не держала голову; у нее постоянно текло из носа, большой язык выпадал изо рта:

А — одутловатое лицо и оволосение лба. Щитовидная железа не поглощает радиоактивный йод. Кости, как у новорожденной; Б — через 4 мес. после начала лечения. Отечность лица и оволосение лба уменьшились. Выражение лица стало более живым

Ребенок развивается медленно, поздно начинает сидеть и вставать, не говорит. Степень физической и умственной отсталости с возрастом увеличивается. Признаки полового развития появляются поздно или вообще не появляются.

Мышцы обычно дряблые, но в редких случаях (чаще — у мальчиков) отмечается генерализованная псевдогипертрофия мускулатуры (*синдром Кохера—Дебре—Семелена*), особенно икроножных мышц, что придает ребенку атлетический вид. Патогенез этого синдрома неясен. В биоптатах мышц находят неспецифические гистохимические и ультраструктурные изменения, которые при лечении исчезают. Мальчики больше предрасположены к развитию этого синдрома, который наблюдался у сиблингов от близкородственных браков. В таких случаях больные страдают длительным и тяжелым гипотиреозом.

Лабораторные исследования. В Северной Америке большинство программ массового скрининга новорожденных основано на определении уровня T_4 и только при обнаружении низкого его уровня определяют содержание ТТГ. Такой подход выявляет детей с первичным гипотиреозом, низким уровнем тироксинсвязывающего глобулина, некоторые случаи гипотиреоза гипоталамического

или гипофизарного происхождения и случаи задержки подъема уровня ТТГ. В Европе и Японии определяют прежде всего содержание ТТГ, к чему переходят и некоторые Североамериканские программы массового обследования новорожденных. Такой подход позволяет выявить не только явный первичный гипотиреоз, но и субклиническую его форму (нормальный уровень T_4 на фоне повышенного содержания ТТГ). Однако при этом пропускаются случаи задержки подъема уровня ТТГ, низкого уровня тироксинсвязывающего глобулина и гипоталамического или гипофизарного гипотиреоза. Любой из подходов требует тщательного учета возрастных норм, особенно для первых недель жизни, и при любом из них не исключены методологические ошибки. Поэтому следует обращать особое внимание на клинические проявления гипотиреоза.

Содержание T_4 или свободного T_4 в сыворотке крови снижено, тогда как уровень T_3 может оставаться нормальным и не имеет диагностического значения. При первичном гипотиреозе содержание ТТГ повышено и часто превышает 100 мЕД/л. Параллельно возрастает и уровень пролактина. У новорожденных с агенезией щитовидной железы или нарушениями синтеза тиреоглобулина его концен-

трация в сыворотке крови обычно низкая, но при эктопии железы и других врожденных дефектах синтеза T_4 может быть и повышенной.

Особое внимание следует уделять однояйцовым близнецам, поскольку по крайней мере в 4 случаях при массовом обследовании новорожденных не удалось выявить гипотиреоз у дискордантного близнеца, диагноз был установлен лишь в 4–5-месячном возрасте ребенка. Второй близнец оставался здоровым. По-видимому, при начальном обследовании сказались последствия общего кровообращения у плодов.

Примерно у 60% детей с врожденным гипотиреозом при рентгенологическом исследовании обнаруживается задержка созревания скелета, что указывает на существование дефицита тиреоидных гормонов еще во внутриутробном периоде. Например, в норме дистальные эпифизы бедренных костей к моменту рождения уже должны быть сформированы, но у больных они часто отсутствуют (рис. 155.2, А). В дальнейшем расхождение между хронологическим и костным возрастом увеличивается. В эпифизах нередко выявляются множественные очаги оссификации (эпифизарный дисгенез; рис. 155.2, Б); часто имеет место деформация (компрессия) XII грудного или I–II поясничных позвонков. На рентгенограммах черепа видны крупные роднички и расширенные швы;

обычно в них обнаруживаются вороньи косточки. Турецкое седло часто увеличено и имеет округлую форму, иногда выявляются эрозии и истончение его стенок. Формирование и прорезывание зубов запаздывает. Отмечаются расширение контуров сердца и выпот в полости перикарда.

Сцинтиграфия щитовидной железы (лучше с ^{123}I -йодидом натрия, чем с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия) способствует выяснению причины нарушений при врожденном гипотиреозе, но лечение не следует откладывать до проведения этого исследования. УЗИ не всегда обнаруживает эктопию тиреоидной ткани, выявляемую при сцинтиграфии. Как уже отмечалось, уровень тиреоглобулина в сыворотке крови при агенезии щитовидной железы снижен, а при эктопическом ее расположении и зобе повышен, но показатели в значительной степени перекрываются. При обнаружении эктопической тиреоидной ткани диагностируют дисгенезию щитовидной железы; в таких случаях показано пожизненное лечение T_4 . Полное отсутствие поглощения радионуклидов свидетельствует об агенезии щитовидной железы, но аналогичная картина может иметь место у новорожденных с тиреоблокирующими антителами в сыворотке крови или нарушением механизма поглощения йодида. Нормальная локализация щитовидной железы и нормальное поглощение ею радионуклидов при врожденном



Рис. 155.2. Врожденный гипотиреоз:

А — отсутствие дистальных эпифизов бедренных костей у 3-месячного ребенка, родившегося в срок. Это свидетельствует о начале гипотиреоза еще во внутриутробном периоде; Б — эпифизарный дисгенез головки плечевой кости у 9-летней девочки, получавшей недостаточные дозы тиреоидных гормонов

гипотиреозе указывают на нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов. При наличии зоба выяснение биохимической природы дефекта может потребовать применения радиоактивного йода, пробы с перхлоратом, кинетических и хроматографических исследований, а также биопсии щитовидной железы.

При ЭКГ обнаруживается снижение амплитуды зубцов *P* и *T* и комплекса *QRS*, свидетельствующее о плохой сократимости левого желудочка и выпоте в полость перикарда. Снижение вольтажа волн часто отмечается и при ЭЭГ. У детей старше 2 лет обычно повышен уровень холестерина в сыворотке крови. МРТ головного мозга, как правило, не обнаруживает патологии, но одновременное спектроскопическое исследование выявляет высокий уровень холинсодержащих соединений, что указывает на блокаду созревания миелина.

Лечение. Средством выбора при лечении врожденного гипотиреоза является натриевая соль $L-T_4$. Поскольку 80% присутствующего в крови T_3 образуется путем монодейодирования T_4 , прием этого препарата нормализует содержание в сыворотке не только T_4 , но и T_3 . То же справедливо для головного мозга, в котором 80% необходимого T_3 образуется местно из T_4 . Начальная доза $L-T_4$ у новорожденных составляет 10–15 мкг/кг (37,5–50 мкг/сут). Таблетки T_4 нельзя добавлять в питательные смеси, содержащие соевый белок или железо, поскольку они связывают гормон и препятствуют его всасыванию. С определенным интервалом проверяют содержание T_4 и ТТГ в сыворотке крови, стремясь к поддержанию его на нормальном для данного возраста уровне. Дети с гипотиреозом нуждаются в дозе $L-T_4$ около 4 мкг/кг в сутки, а взрослым достаточно 2 мкг/кг/сут.

Возможность транзиторного гипотиреоза в ряде случаев требует подтверждения диагноза через некоторое время. Это необходимо у детей с доказанной эктопией щитовидной железы, а также у тех, у кого уровень ТТГ остается высоким после 6–12 мес. терапии (что может свидетельствовать о несоблюдении режима лечения или недостаточности дозы T_4). У детей с постоянным гипотиреозом отмена терапии в 3-летнем возрасте на 3–4 нед. приводит к резкому повышению содержания ТТГ.

Неблагоприятные эффекты натриевой соли $L-T_4$ связаны только с дозировкой препарата. Передозировка сопряжена с риском краниосиностоза и неправильного поведения. У детей 8–13 лет с приобре-

тенным гипотиреозом в первые 4 мес. лечения возможно развитие идиопатической внутричерепной гипертензии. У старших детей после достижения нормального роста его скорость служит прекрасным показателем адекватности лечения. Родителям следует предупреждать о связанных с терапией изменениях поведения и активности детей и о необходимости следить за малейшими нарушениями их развития и психического состояния.

Прогноз. Массовые обследования новорожденных на врожденный гипотиреоз привели к резкому улучшению прогноза для больных детей. Ранняя диагностика и правильное лечение с первых недель жизни обеспечивают нормальный рост и умственное развитие больных. При наиболее тяжелом врожденном гипотиреозе (судя по крайне низкому уровню T_4 и выраженной задержке созревания костей) IQ может оставаться сниженным на 5–10 пунктов; наблюдаются и нейропсихические отклонения: нарушенная координация, гипо- или гипертония мышц, неспособность надолго сосредоточиться на чем-либо и невнятная речь. Примерно у 20% детей сохраняются нейросенсорные нарушения слуха. В отсутствие лечения дети остаются умственно неполноценными карликами. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития головного мозга в первые месяцы жизни. Биохимические признаки гипотиреоза обнаруживаются уже вскоре после рождения. Лечение необходимо начинать как можно быстрее. Поздняя диагностика, неспособность быстрой компенсации исходной гипотироксинемии, недостаточное лечение или несоблюдение его режима в первые 2–3 года жизни приводят к необратимому повреждению мозга. При возникновении гипотиреоза после 2-летнего возраста перспективы нормального развития гораздо лучше, даже если лечение начинают не сразу. Это показывает, насколько важны тиреоидные гормоны именно в период быстрого развития мозга.

Приобретенный гипотиреоз

Эпидемиология. Среди детей школьного возраста частота гипотиреоза составляет 0,08% (1:1250). Признаки аутоиммунного заболевания щитовидной железы обнаруживаются у 1,3% детей, причем у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков.

Этиология. Причиной приобретенного гипотиреоза чаще всего служит хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)

(бокс 155.1). Аутоиммунное поражение щитовидной железы может быть частью полигландулярных синдромов; риск такого поражения повышен у детей с синдромами Дауна, Тернера, Клайнфелтера, глютеновой болезнью и сахарным диабетом (см. гл. 156). Хронический лимфоцитарный тиреоидит обычно развивается в подростковом возрасте, но встречается даже на первом году жизни. В ряде случаев врожденной дисгенезии щитовидной железы или неполного нарушения синтеза тиреоидных гормонов клинические проявления врожденного гипотиреоза возникают поздно и могут быть отнесены на счет приобретенного заболевания у детей. Массовое обследование новорожденных обычно позволяет выявить такие случаи. Гипотиреоз может быть следствием субтотальной тиреоидэктомии, проводимой по поводу тиреотоксикоза или рака щитовидной железы. *Язычная* или *подъязычная щитовидная железа и киста щитовидно-язычного протока* могут быть единственным источником тиреоидных гормонов, и их резекция приводит к гипотиреозу. Подъязычную щитовидную железу легко принять за кисту щитовидно-язычного протока. Поэтому перед операцией следует проводить УЗИ или сканирование с радионуклидом.

♦ **Бокс 155.1.** Причины приобретенного гипотиреоза

Аутоиммунные заболевания

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)
Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I, II и III

Ятрогенные

Пропилтиоурацил, метимазол, йодиды, литий, амиодарон
Внешнее облучение
Радиоактивный йод
Рентгенография (шеи или всего тела)
Тиреоидэктомия

Внутренние болезни

Цистиноз
Гистиоцитарная инфильтрация
Гемангиомы (крупные) печени — активация дейодиназы йодтиронинов типа 3
Резистентность к тиреоидным гормонам (редко сопровождающаяся клиническими проявлениями гипотиреоза)

Нарушения функции щитовидной железы у детей наблюдаются при *нефропатическом цистинозе* (нарушении транспорта цистина из лизосом).

Гипотиреоз в этих случаях чаще бывает субклиническим, что требует периодической оценки уровня ТТГ в сыворотке крови. Почти у 70% таких больных к 13-летнему возрасту возникает потребность в заместительной терапии T_4 .

К гипотиреозу может приводить *гистиоцитарная инфильтрация* щитовидной железы при гистиоцитозе X.

Облучение, проводимое при болезни Ходжкина, злокачественных опухолях головы и шеи, а также перед трансплантацией костного мозга, часто повреждает щитовидную железу. Через год после облучения повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови находят примерно у 30% детей, а через 5–7 лет у 15–20% больных развивается явный гипотиреоз. Некоторые клиницисты рекомендуют периодически определять уровень ТТГ у таких детей, другие считают необходимым сразу назначать им T_4 в подавляющих секрецию ТТГ дозах.

Гипотиреоз, обычно с зобом, может быть следствием длительного приема медикаментозных средств, содержащих йодиды (см. гл. 157). Большое количество йода (37%) в антиаритмическом препарате амиодароне, и гипотиреоз развивается примерно у 20% детей, получающих этот препарат. Амиодарон влияет на функцию щитовидной железы не только прямо (из-за высокого содержания в нем йода), но и опосредованно — за счет ингибирования 5'-дейодиназы, которая превращает T_4 в T_3 . У детей, получающих амиодарон, необходимо периодически определять содержание T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке крови.

Гипотиреоз может развиваться у детей с крупными *гемангиомами* печени. При этом увеличивается активность дейодиназы типа 3, которая превращает T_4 в реверсивный T_3 , а T_3 в дийодтирозин. Усиление секреции тиреоидных гормонов в таких случаях не компенсирует резко ускоренную инактивацию T_4 .

Клинические проявления. Раньше всего обычно замедляется рост, но этот признак часто не привлекает внимания (рис. 155.3). Постепенно развиваются микседематозные изменения кожи, запор, зябкость, апатия и сонливость. Как ни странно, но школьная успеваемость детей даже при тяжелом гипотиреозе обычно не снижается. Созревание костей замедляется, часто очень значительно, что свидетельствует о длительно существующем гипотиреозе. Половое развитие у подростков наступает позднее, но у детей младшего возраста могут наблюдаться галакторея или ложное преждевремен-



Рис. 155.3. (А) Приобретенный гипотиреоз у 6-летней девочки. В течение 3 лет она получала различные препараты железа, но анемия сохранялась. Девочка была вялой, страдала запором и совершенно не росла. Рост соответствовал 3-летнему возрасту, а костный возраст — 4-летнему. Цвет лица землистый, черты лица незрелые с плохо развитой переносицей. Уровень холестерина в крови составлял 501 мг%, поглощение радиоактивного йода — 7% за 24 ч, содержание белково-связанного йода — 2,8 мг%. (Б) После терапии в течение 18 мес.: зрелая форма носа, блеск и более светлый цвет волос, а также более соответствующее возрасту выражение лица. Рост, как у 5,5-летней девочки, костный возраст — 7 лет. Общее состояние резко улучшилось. Менархе наступило в 14 лет. Окончательный рост 155 см. Девочка окончила школу. Продолжает ежедневно принимать натриевую соль L-T₄.

ное половое развитие. Причиной галактореи является усиленная стимуляция лактотропных клеток гипофиза тиролиберином. При преждевременном половом развитии у девочек формируются молочные железы, а у мальчиков увеличивается размер яичек. Это объясняют взаимодействием ТТГ (в высоких концентрациях) с рецепторами ФСГ.

У некоторых детей с длительным гипотиреозом возникают головная боль и нарушения зрения. В таких случаях обычно находят гиперплазию гипофиза, часто с супраселлярным распространением. Гиперплазию тиреотропных клеток можно ошибочно принять за опухоль гипофиза (см. гл. 147).

Заместительная терапия T₄ в достаточных дозах нормализует все перечисленные изменения, но при длительном гипотиреозе отставание в росте может сохраняться. В течение первых 18 мес. лечения скорость созревания костей может опережать скорость роста, в результате чего окончательный рост оказывается ниже ожидаемого примерно на 7 см. Причина более быстрого прогрессирования костного возраста остается неизвестной.

Диагностика и лечение. Диагностика и лечение приобретенного гипотиреоза не отличаются от таковых при врожденной форме заболевания. Диагностике аутоиммунного тиреоидита способствует определение антител к тиреоглобулину и йодидпероксидазе (раньше называвшихся антителами к микросомальному антигену). На первом году лечения у детей может ухудшаться поведение, школьная успеваемость и сон, появляться беспокойство и раздражительность и снижаться способность к концентрации внимания. Все эти явления временные, и родителей следует предупреждать о них. Перечисленные проявления можно ослабить, начиная лечение с малых доз T₄ и увеличивая их постепенно.

Литература

Adams A., Matthews C., Collingwood T. H. et al. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Invest* 1994; 94: 506.

- American Academy of Pediatrics: Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203.
- Bakker B., Bikker H., Vulsma T. et al. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3708.
- Bartelena L., Bogazzi F., Braverman L. E. et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116.
- Biebermann H., Liesenkotter K.-P., Emeis M. et al. Severe congenital hypothyroidism due to a homozygous mutation of the β TSH gene. *Pediatr Res* 1999; 46: 170.
- Biebermann H., Schoneberg T., Krude H. et al. Mutations in the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hyperplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3471.
- Bongers-Schhokking J. J., Koot H. M., Wiersma D. et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292.
- Brown R. S., Bellisario R. L., Mitchell E. et al. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1005.
- Castanei M., Lyonnet S., Bonaiti-Pellie C. et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343: 441.
- Clifton-Bligh R. J., Wentworth J. M., Heinz P. et al. Mutation of the gene encoding TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998; 19: 399.
- Collu R., Tang J., Castagne J. et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1361.
- Congdon T., Nguyen L. Q., Nogueira C. R. et al. A novel mutation (Q40P) in PAX8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3962.
- Daliva A. L., Lindner B., DiMartino-Nardi J. et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53.
- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Results and perspectives. [Review.] *Horm Res* 1997; 48: 51.
- Devos H., Rodd C., Gagne N. et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: Sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2502.
- Everett L. A., Morsli H., Wu D. K., Green E. D. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (*pds*) suggests a key role for pendrin in the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9727.
- Fisher D. A., Schoen D. A., LaFranchi S. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2722-7.
- Frank J. E., Faix J. E., Hermos R. J. et al. Thyroid function in very low birth weight infants: Effects on neonatal hypothyroid screening. *J Pediatr* 1996; 128: 548.
- Hauser P., Zametkin A. J., Martinez P. et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328: 997.
- Hrytsiuk I., Gilbert R., Logan S. et al. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 483-91.
- Huang S. A., Tu H. M., Harney J. W. et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-9.
- Hunter M. K., Mandel S. H., Sesser D. E. et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-secreting concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 1998; 132: 70.
- Karlson B., Gustafsson J., Hedov G. et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: Relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79: 242.
- Macchia P. E., Lapi P., Krude H. et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83.
- Mandel S. J., Hermos R. J., Larson C. A. et al. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10: 693.
- Moreno J. C., Bikker H., Kempers M. J. E. et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347: 95-102.
- New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124: 383.
- Oakley G. A., Muir T., Ray M. et al. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr* 1998; 132: 726.
- Parks J. S., Kinoshita E. I., Pfaffle R. W. Pit-1 and hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 81.
- Pohlzen J., Rosenthal I. M., Weiss R. E. et al. Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* 1998; 101: 1028.
- Reuss M. L., Paneth N., Pinto-Martin J. A. et al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334: 821.
- Rivkees S. A., Bode H. H., Crawford J. D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: The failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318: 519.

- Rovet J. F., Ehrlich R. Psychological outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 105: 515.
- Scott D. A., Wang R., Kreman V. C. et al. The Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1999; 17: 411.
- Siragusa V., Boffelli S., Weber G. et al. Brain magnetic resonance imaging in congenital hypothyroid infants at diagnosis. *Thyroid* 1997; 7: 761.
- VanDop C., Conte F. A., Koch T. K. et al. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. *N Engl J Med* 1983; 308: 1076.
- Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001; 358: 86–7.
- Van Wassenaeer A. G., Kok J. H., de Vijlder J. J. et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21.
- Vilain C., Rydlewski, Duprez L. et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX-8. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 234.

Глава 156

Тиреоидит

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото, аутоиммунный тиреоидит)

Хронический лимфоцитарный тиреоидит — самая частая патология щитовидной железы у детей и подростков, во многих случаях лежащая в основе увеличения этой железы (то, что раньше называли юношеским или простым зобом). Лимфоцитарный тиреоидит является также наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза независимо от наличия зоба. Признаки аутоиммунного тиреоидита обнаруживаются у 1,3% детей школьного возраста.

Этиология. Это типичное органоспецифическое аутоиммунное заболевание характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы. На ранних его этапах отмечается только гиперплазия тироцитов; затем между тиреоидными фолликулами накапливаются лимфоциты и плазматические клетки, что приводит к атрофии фол-

ликулов. Почти всегда в железе присутствуют лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Атрофия и фиброз щитовидной железы выражены слабо или умеренно.

Соотношение субпопуляций лимфоцитов, населяющих щитовидную железу, отличается от их соотношения в крови. Примерно 60% клеток приходится на Т-лимфоциты и около 30% на клетки с маркерами В-лимфоцитов. Первые представлены Т-хелперами (CD4⁺) и цитотоксическими (CD8⁺) Т-клетками. Роль клеточных аутоиммунных реакций в патогенезе заболевания не вызывает сомнений. При одних гаплотипах HLA (HLA-DR4, HLA-DR5) повышен риск тиреоидита с зобом, при других (HLA-DR3) — атрофического варианта тиреоидита.

В патогенезе аутоиммунного поражения щитовидной железы принимают участие аутоантитела к различным антигенам тироцитов. Антитела к йодидпероксидазе (раньше называвшиеся антимикросомальными антителами) присутствуют в сыворотке 90% детей с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и у многих больных с диффузным токсическим зобом. Эти антитела ингибируют йодидпероксидазу и стимулируют цитотоксическую активность НК-клеток. Антитела к тиреоглобулину у больных детей, в отличие от взрослых, обнаруживаются реже. Нередко, особенно при гипотиреозе, присутствуют тиреоблокирующие антитела. Считается, что именно они ответственны за развитие гипотиреоза и атрофию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите.

Клинические проявления. Хронический лимфоцитарный тиреоидит встречается у девочек в 4–7 раз чаще, чем у мальчиков. Он может развиваться и в первые 3 года жизни, но его частота резко увеличивается после 6 лет и достигает максимума в подростковом возрасте, проявляясь зобом и отставанием в росте. Зоб развивается очень медленно и может иметь разные размеры. Щитовидная железа обычно диффузно увеличена, плотная и безболезненна. Примерно в 1/3 случаев она имеет дольчатое строение, как если бы в ней имелись узлы. У большинства детей сохраняется эутиреоз, а клинические симптомы отсутствуют. Иногда возникают жалобы на сдавление органов шеи. В некоторых случаях имеются клинические признаки гипотиреоза, но и без них при лабораторном исследовании можно обнаружить гипотиреоз. В редких случаях

наблюдаются симптомы гипертиреоза — нервозность, раздражительность, потливость или гиперактивность, но лабораторные исследования не всегда подтверждают этот диагноз. Иногда тиреоидиту сопутствует диффузный токсический зоб, но офтальмопатия при лимфоцитарном тиреоидите встречается и в отсутствие болезни Грейвса.

Клинически заболевание протекает по-разному. Зоб может уменьшаться, полностью исчезать или годами не меняться в размере, в то время как больные остаются в эутиреоидном состоянии. Со временем процент больных, у которых развивается гипотиреоз, постепенно увеличивается. Примерно у 50% детей с субклиническим гипотиреозом через несколько лет восстанавливается эутиреоз, а у остальных заболевание переходит в явную форму. Хронический лимфоцитарный тиреоидит служит причиной большинства случаев гипотиреоза без зоба.

Существует наследственная предрасположенность к этому заболеванию: в 25% случаев тиреоидит обнаруживается среди ближайших родственников больного. Появление аутоантител к тиреоглобулину и йодидпероксидазе наследуется, по-видимому, аутосомно-доминантным путем со сниженной пенетрантностью у мужчин. Одновременное присутствие в таких семьях больных не только с лимфоцитарным тиреоидитом, но и с идиопатическим гипотиреозом и диффузным токсическим зобом убедительно свидетельствует о единой основе этих трех заболеваний. Лимфоцитарный тиреоидит обнаруживается у 10% больных с *аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I* (гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность и гранулематозный кандидоз). Сочетание надпочечниковой недостаточности с инсулинзависимым сахарным диабетом и/или аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы носит название *аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II*, или *синдрома Шмидта*. Аутоиммунный тиреоидит часто сочетается также с пернициозной анемией, витилиго или алопецией. Антитела к йодидпероксидазе обнаруживаются примерно у 20% белых и 4% темнокожих детей с сахарным диабетом. Частота аутоиммунного поражения щитовидной железы повышена и среди детей с врожденной краснухой и некоторыми хромосомными аномалиями, особенно с синдромами Тернера и Дауна. По данным одного из исследований, антитиреоидные

антитела (в основном, к йодидпероксидазе) имеются у 28% детей с синдромом Дауна; у 7% из них обнаруживается субклинический, а еще у 7% явный гипотиреоз; в 5% случаев диагностирован гипертиреоз. У 41% девочек с синдромом Тернера имелись антитиреоидные антитела (также преимущественно к йодидпероксидазе), у 18% был выявлен зоб и у 8% — субклинический или явный гипотиреоз. Согласно другому исследованию, частота аутоиммунного поражения щитовидной железы среди 75 девочек с синдромом Тернера, составляя в первые 10 лет жизни 15%, к 40 годам возрастает до 30%. У мальчиков с синдромом Клайнфелтера риск аутоиммунного тиреоидита также повышен.

Лабораторные исследования. Окончательный диагноз можно установить только после биопсии щитовидной железы, которая по этим показаниям проводится редко. Функция щитовидной железы обычно остается нормальной, хотя у некоторых больных находят слабо или даже умеренно повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови (*субклинический гипотиреоз*). Отсутствие его повышения у многих больных говорит о том, что причиной зоба в этих случаях является либо сама по себе лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, либо стимуляция ее роста специфическими антителами. У 50% больных детей при сканировании железы находят неравномерное и пятнистое распределение радионуклида, а примерно у 60% введение перхлората снижает радиоактивность железы более чем на 10%. При УЗИ щитовидной железы у большинства больных обнаруживаются неравномерные гипоэхогенные участки ткани. Обычно в сыворотке крови имеются антитела к йодидпероксидазе, но антитела к тиреоглобулину выявляются менее чем в 50% случаев. В целом же антитиреоидные антитела обнаруживаются примерно у 95% больных. Их титры у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом, как правило, ниже, чем у взрослых больных. В сомнительных случаях показаны повторные определения этих антител, так как с развитием заболевания титры могут нарастать.

Почти в 50% случаев антитиреоидные антитела имеются у родных братьев или сестер больных, а также у значительного процента женщин, дети которых страдают синдромом Дауна или Тернера без проявлений тиреоидной патологии. Антитиреоидные антитела обнаруживаются у 20% детей

с сахарным диабетом и у 23% детей с врожденной краснухой.

Лечение. При гипотиреозе показана заместительная терапия натриевой солью L-T₄ в дозе 50–150 мкг/сутки. Зоб при этом обычно несколько уменьшается, но может и не изменяться в течение многих лет. Независимо от лечения антитиреоидные антитела также персистируют, их титры волнообразно изменяются. Поскольку возможна самопроизвольная ремиссия, следует время от времени проверять необходимость дальнейшего лечения. Больных, не получающих лечения, нужно периодически обследовать. Узлы щитовидной железы, сохраняющиеся на фоне лечения, требуют гистологического исследования, поскольку не исключено развитие в них злокачественной опухоли.

Другие причины тиреоидита

Иногда причиной тиреоидита могут быть такие специфические заболевания, как туберкулез, саркоидоз, эпидемический паротит и фелиноз.

Острый гнойный тиреоидит встречается редко. Обычно ему предшествует инфекция дыхательных путей. Преимущественно поражается левая доля щитовидной железы, иногда в ней развивается абсцесс. Самые частые возбудители — анаэробные микроорганизмы, но могут присутствовать и аэробные. В ряде случаев обнаруживали *Eikenella corrodens*. Повторные эпизоды острого тиреоидита или высеивание смешанной флоры свидетельствуют о проникновении инфекции из остатков щитовидноязычного протока или (чаще) из свища грушевидного кармана. Характерны резкая болезненность железы, отек, гиперемия, дисфагия и ограничение движений головы. Общие симптомы обычно отсутствуют, но развивается лейкоцитоз. При скинтиграфии щитовидной железы обнаруживается сниженное поглощение нуклида в пораженных участках, а при УЗИ — сложная экзогенная структура. Функция щитовидной железы, как правило, не изменяется, хотя у ребенка с гнойным тиреоидитом (возбудитель — *Aspergillus*) наблюдался тиреотоксикоз, обусловленный выходом гормонов из разрушенной тиреоидной ткани. При наличии гнойного очага показано его вскрытие и дренирование с последующим введением антибиотиков. После устранения инфекции следует провести рентгенологическое исследование пищевода с барием, чтобы обнаружить (а затем и ликвидировать) возможный свищ.

Подострый гранулематозный тиреоидит (тиреоидит де Кервена) у детей встречается редко. Считается, что он имеет вирусное происхождение и излечивается самопроизвольно. Заболевание проявляется болезненностью щитовидной железы и некоторым повышением температуры тела. Иногда в области железы возникает резкая боль, появляются признаки общей инфекции с ознобом и высокой температурой тела. Воспаление приводит к выходу тиреоидных гормонов из железы в кровь. Содержание T₄ и T₃ в сыворотке повышается, что сопровождается легкими симптомами гипертиреоза. Однако поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижается. СОЭ повышена. Болезнь может протекать по-разному, но обычно проходит стадию эутиреоза, а затем — гипотиреоза. Через несколько месяцев наступает ремиссия. Иногда это заболевание возникает на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита.

Литература

- Boyages S. C., Halpern J. P., Maberly G. F. et al. Possible role for thyroid autoimmunity. *Lancet* 1989; 2: 529.
- Chiovato L., Vitti P., Santini F. et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 40.
- Foley T. P. Jr., Abbassi V., Copeland K. C. et al. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1993; 330: 466.
- Gruneiro de Papendieck L., Iorcansky S., Coco R. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. *J Pediatr* 1987; 111: 258.
- Gutekunst R., Hafermann W., Mansky T. et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 129.
- Hayashi Y., Tamai H., Fukata S. et al. A long-term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1172.
- Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P. et al. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 177.
- Manglabruks A., Cox N., DeGroot I. J. Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 236.
- Matsuura N., Konishi J., Yuri K. et al. Comparison of atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis in children: *Clini-*

- cal, laboratory and TSH-receptor antibody studies. Eur J Pediatr 1990; 149: 529.
- Perheentupa J.* Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). [Review.] Horm Metab Res 1996; 28: 353.
- Phillips D., McLachlan S., Stephenson A.* et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 742.
- Pueschel S. M., Pezzallo J. C.* Thyroid dysfunction in Down syndrome. Am J Dis Child 1985; 139: 636.
- Queen J. S., Clegg H. W., Council J. C.* et al. Acute suppurative thyroiditis caused by *Eikenellacorrodens*. J Pediatr Surg 1988; 23: 359.
- Rallison M. L., Dobyns B. M., Keating F. R.* et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr 1975; 86: 675.
- Rallison M. L., Dobyns B. M., Meikle A. W.* et al. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med 1991; 91: 363.
- Rich E. J., Mendelman P. M.* Acute suppurative thyroiditis in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 936.
- Weetman A. P.* Autoimmune thyroiditis: Predisposition and pathogenesis. Clin Endocrinol 1992; 36: 307.

Глава 157

Зоб

Зоб — это увеличение щитовидной железы. Функция щитовидной железы при зобе может быть нормальной (*эутиреоз*), сниженной (*гипотиреоз*) или повышенной (*гипертиреоз*). Зоб бывает врожденным и приобретенным, эндемическим или sporadическим.

Зоб часто возникает в результате увеличенной гипофизарной секреции ТТГ в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови. Щитовидная железа может увеличиваться также из-за развития в ней воспалительных процессов или новообразований. У больных с тиротоксикозом зоб обусловлен стимулирующими антителами к рецептору ТТГ.

157.1. ВРОЖДЕННЫЙ ЗОБ

Причиной врожденного зоба служит либо нарушение синтеза T_4 у плода, либо лечение тиреотоксикоза у беременной женщины *анти тиреоидными средствами* или *йодидами*. Зобогенные вещества

и йодиды проходят через плаценту, и их высокие дозы нарушают синтез тиреоидных гормонов, приводя к развитию у плода зоба и гипотиреоза. Одновременное введение матери тиреоидных гормонов не препятствует эффекту зобогенных веществ, поскольку лишь небольшое количество T_4 проходит через плаценту. Врожденный зоб и гипотиреоз наблюдаются у новорожденных даже в том случае, когда беременная женщина с диффузным токсическим зобом получает всего 100–200 мг пропилтиоурацила в сутки. Йодиды входят в состав многих препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы; беременным не следует принимать эти препараты, так как они часто служат причиной врожденного зоба у новорожденных. Антиаритмическое средство амиодарон, содержащее 37% йода, также вызывает врожденный зоб и гипотиреоз. Даже в отсутствие клиники гипотиреоза у новорожденных может иметь место задержка созревания скелета, а в крови снижаться уровень T_4 и возрастать содержание ТТГ. Во всех таких случаях необходимо при рождении проверять функцию щитовидной железы. Новорожденным вводят тиреоидные гормоны, чтобы устранить признаки гипотиреоза, ускорить исчезновение зоба и предотвратить повреждение головного мозга. Врожденный зоб и гипотиреоз, связанный с приемом матерью зобогенных веществ и йодидов, — явление обычно транзиторное. Поэтому после выведения этих веществ из организма ребенка (что происходит, как правило, уже через неделю) тиреоидные гормоны можно отменить.

Увеличенная щитовидная железа иногда настолько затрудняет дыхание новорожденного, что препятствует его кормлению и даже может быть причиной смерти. Ребенок в таких случаях держит голову закинутой назад. При резком сдавлении дыхательных путей показана не трахеостомия, а частичная тиреоидэктомия (рис. 157.1).

Зоб (обычно небольшой) почти всегда сопутствует *врожденному гипертиреозу*. У ребенка отмечают клинические симптомы гипертиреоза, а в анамнезе матери — часто диффузный токсический зоб (см. п. 158.1). Причиной врожденного зоба могут быть и активирующие мутации гена рецептора ТТГ.

Если причину врожденного зоба установить не удастся, следует предположить *нарушение синтеза тиреоидных гормонов*. Массовые обследования новорожденных обнаруживают эту причину врожденного гипотиреоза у 1 из 30 000–50 000 больных



Рис. 157.1. Врожденный зоб у новорожденного:

А — крупный врожденный зоб. Мать ребенка во время беременности лечилась от тиреотоксикоза йодидами и метимазолом; Б — 6-недельный ребенок, у которого с самого рождения отмечалось затрудненное дыхание и пальпировалось образование на шее. При операции обнаружен крупный зоб, почти полностью окружающий трахею. Обратите внимание на смещение трахеи вперед и ее сдавление сзади. Частичная тиреоидэктомия полностью устранила нарушения дыхания. Понятно, почему трахеостомия в данном случае была бесполезной. Причина зоба осталась неизвестной

детей. При выявлении гипотиреоза необходимо сразу же начать лечение T_4 , не дожидаясь результатов более детальных исследований. Поскольку такие нарушения наследуются рецессивным путем, точная диагностика помогает генетическому консультированию родителей. Наблюдение за последующими беременностями позволяет обнаружить зоб у плода (см. т. 1, п. 36.2).

В развитых странах врожденный зоб как следствие *дефицита йода* встречается редко, но в отдельных эндемичных районах этот фактор сохраняет свое значение (см. ниже). Тяжелый дефицит йода на ранних стадиях беременности вызывает неврологические нарушения у плода, даже в отсутствие зоба. Дефицит йода может быть причиной гипотиреоза не только у матери, но и у плода, так как при этом уменьшается количество материнских тиреоидных гормонов, попадающих через плаценту в кровь плода.

Если зоб имеет дольчатое строение, асимметричный, плотный или очень большой, то при дифференциальной диагностике следует рассмотреть

возможность *тератомы* в самой щитовидной железе или вблизи нее (см. гл. 159).

157.2. ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ И КРЕТИНИЗМ

Этиология. Дефицит йода. Связь между дефицитом йода в диете и распространенностью зоба или кретинизма известна уже более 50 лет. Умеренный дефицит йода может быть компенсирован большей эффективностью синтеза тиреоидных гормонов. Высвобождаемый в тканях йод быстро возвращается в щитовидную железу и используется в синтезе преимущественно T_3 . Повышенная активность железы достигается за счет ее компенсаторной гипертрофии и гиперплазии, в результате чего ткани получают необходимое им количество гормона. Однако у жителей географических районов с тяжелым дефицитом йода компенсаторные механизмы не справляются с ним, что приводит к гипотиреозу. Установлено, что в развивающихся странах в таких районах проживает 2 млрд человек.

У жителей морских побережий эндемический зоб встречается редко, так как морская вода и морепродукты богаты йодом. В воде и растениях тихоокеанских штатов и района Великих Озер в США йода мало. Еще меньше его в Альпах, Гималаях, Андах, а также в Конго и в горах Папуа-Новой Гвинеи. В ряде стран, например в США, население таких районов снабжается содержащими йод привозными продуктами и йодированной солью. Поэтому эндемический зоб там исчез. Профилактику зоба в США обеспечивает йодированная соль, содержащая йодид калия (100 мкг/г). Дополнительное количество йода поступает в виде йодатов, используемых при выпечке хлеба, йодсодержащих красителей и дезинфицирующих средств, применяемых в молочной промышленности. Рекомендуемое потребление йода для детей превышает 30 мкг/кг в сутки. В США дети, вскармливаемые грудью, получают в 4 раза большее количество йода, а вскармливаемые коровьим молоком — в 10 раз.

Клинические проявления. В условиях легкого дефицита йода увеличение щитовидной железы становится заметным лишь при повышенной потребности в тиреоидных гормонах: в период быстрого роста у подростков и во время беременности. В районах с умеренным дефицитом йода зоб, наблюдаемый у школьников, после завершения полового развития может исчезать. Во время беременности и лактации он вновь появляется. Зоб, связанный с дефицитом йода, встречается у девочек чаще, чем у мальчиков. Там, где существует тяжелый дефицит йода, как в районах высокой эндемии в Папуа-Новой Гвинее, почти у 50% жителей имеется крупный зоб и часто обнаруживается эндемический кретинизм.

У больных с эндемическим зобом в Новой Гвинее, Конго, на Гималаях и в Южной Америке уровень T_4 в сыворотке крови обычно ниже нормы, хотя клинические признаки гипотиреоза наблюдаются редко. Содержание ТТГ повышено лишь умеренно. Концентрация T_3 повышена даже в тех случаях, когда уровень T_4 остается нормальным. Это свидетельствует о преимущественной секреции щитовидной железой именно T_3 .

Самое тяжелое состояние, связанное с дефицитом йода, — *эндемический кретинизм*. Он встречается только в регионах с высокой распространенностью эндемического зоба. Различают неврологический и микседематозный тип эндемического кретинизма. В разных популяциях частота этих

типов различна. В Папуа-Новой Гвинее встречается почти исключительно неврологический тип, тогда как в Заире преобладает микседематозный. Во всех эндемичных регионах обнаруживаются оба типа кретинизма, у некоторых больных имеются проявления обоих его типов (промежуточный, или смешанный, тип).

Неврологический синдром характеризуется умственной отсталостью, отсутствием слуха и речи, нарушениями равновесия и походки и такими пирамидными симптомами, как клонус стопы, рефлекс Бабинского и усиленный коленный рефлекс. У больных имеется зоб, но сохраняется эутиреоз. Половое развитие и окончательный рост в норме. Биохимические признаки гипотиреоза практически отсутствуют. Для микседематозного синдрома также характерны умственная отсталость, глухота и другие неврологические симптомы, но отмечаются задержка полового развития, низкорослость и слизистые отеки. Зоб отсутствует, уровень T_4 в сыворотке крови снижен, а содержание ТТГ резко повышено. Кости могут оставаться незрелыми до 30 лет и более. При УЗИ находят атрофию щитовидной железы.

Патогенез. В основе неврологического синдрома лежит дефицит йода и T_4 во внутриутробном периоде. Некоторые авторы считают, что повреждение головного мозга — прямой эффект нехватки элементарного йода у плода, но большинство относят неврологические симптомы на счет гипотироксинемии — снижения уровня T_4 в крови матери и плода. Показано, что рецепторы тиреоидных гормонов в головном мозге появляются у плода еще до формирования щитовидной железы. Установлен также трансплацентарный перенос тиреоидных гормонов от матери к плоду, что могло бы смягчать влияние гипотиреоза на развивающуюся ЦНС. Патогенез микседематозного синдрома и атрофии щитовидной железы понять труднее. Помимо дефицита йода к факторам внешней среды, которые могут быть причиной постоянного постнатального гипотиреоза, относят дефицит селена, зобогенные вещества в продуктах питания, тиоцианиды, а также бактерии (*Yersinia*). Определенную роль могут играть и аутоиммунные процессы в щитовидной железе. При микседематозном типе кретинизма, но не при неврологическом синдроме обнаруживаются антитела, блокирующие рост щитовидной железы. Аналогичные антитела находили у новорожденных со спорадическим врожденным гипо-

тиреозом. Другие авторы, однако, скептически относятся к роли таких антител в патогенезе эндемического кретинизма.

Лечение. Во многих развивающихся странах женщинам вводят однократно внутримышечно йодированное маковое масло, что примерно на 5 лет обеспечивает их потребности в йоде при беременности. Такие инъекции детям до 4-летнего возраста с микседематозным кретинизмом позволяют поддерживать эутиреоидное состояние на протяжении 5 мес. Однако старшим детям йодированное масло помогает хуже, а у взрослых больных вообще не дает эффекта, что свидетельствует о неспособности их щитовидной железы синтезировать тиреоидные гормоны. Эти больные нуждаются в заместительной терапии T_4 . В китайской провинции Синьцзян, где обычные методы профилактики йодного дефицита оказались неэффективными, йодируют поливные воды, что увеличило содержание йода в почве и организме животных и человека.

157.3. СПОРАДИЧЕСКИЙ ЗОБ

Понятие *спорадический зоб* применяют к зобам, обусловленным разнообразными причинами. У больных обычно сохраняется эутиреоз, но возможен спорадический зоб и с гипотиреозом. Наиболее частой причиной спорадического зоба является **лимфоцитарный тиреоидит** (см. гл. 156). Зоб имеется практически у всех больных с биохимическими дефектами синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Важно учитывать наличие зоба у ближайших родственников, появление его в раннем возрасте и возможное сочетание с гипотиреозом (зобный гипотиреоз).

Зоб, индуцированный йодом. Зоб развивается у небольшого процента больных, длительно получающих препараты йода. Йодиды обладают отхаркивающим действием и входят в состав многих средств от кашля и микстур от бронхиальной астмы. Щитовидная железа в таких случаях увеличена диффузно; зоб плотный и иногда сопровождается гипотиреозом. Введение больших доз йода здоровым людям ингибирует йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина и синтез тиреоидных гормонов (эффект Вольфа–Чайкова). Этот эффект кратковременен и не приводит к развитию гипотиреоза. При дальнейшем введении йода ауторегуляторные механизмы в норме ограничивают его поглощение щитовидной железой, в результате

чего содержание йодида в ней уменьшается и йодирование остатков тирозина сохраняется. При зобе, индуцированном йодом, этого не происходит, что свидетельствует об исходном нарушении биосинтеза тиреоидных гормонов. Наиболее часто такой зоб развивается у больных с лимфоцитарным тиреоидитом, скрытыми врожденными дефектами синтеза тиреоидных гормонов или у лиц, перенесших частичную тиреоидэктомию.

Зоб может быть и следствием приема *карбоната лития*, который широко применяется в психиатрии. Литий конкурирует с йодидом, и механизм возникновения зоба или гипотиреоза в таких случаях сходен с таковым йодидного зоба. Зобогенные эффекты лития и йодида усиливают друг друга, поэтому эти средства нельзя применять вместе.

Содержащий большое количество йода антиаритмический препарат *амиодарон* также нарушает функцию щитовидной железы, что может сопровождаться развитием зоба. Одновременно амиодарон ингибирует 5'-дейодиназу, препятствуя превращению T_4 в T_3 . У одних больных, особенно на фоне аутоиммунного заболевания, этот препарат вызывает гипотиреоз, а у других — гипертиреоз.

Простой (коллоидный) зоб. В ряде случаев у детей обнаруживается простой зоб без гипо- или гипертиреоза, не связанный ни с воспалением, ни с опухолями щитовидной железы. Простой зоб встречается преимущественно у девочек, причем с наибольшей частотой перед и во время пубертатного периода. При гистологическом исследовании щитовидной железы либо не находят никаких изменений, либо обнаруживают заполненные плотным коллоидом фолликулы неодинакового размера с уплощенным эпителием. Зоб бывает как маленьким, так и крупным. В 50% случаев он плотный, а иногда и асимметричный или имеет дольчатое строение. Уровень ТТГ — нормальный или сниженный, скintiграмма — без патологии, анти-тиреоидные антитела отсутствуют. Без биопсии такой зоб почти невозможно отличить от хронического лимфоцитарного тиреоидита (см. гл. 156), но биопсия в этих случаях не показана. Лечение T_4 позволяет предотвратить прогрессию простого зоба в крупный многоузловой зоб, хотя трудно отличить эффект лечения от естественной динамики процесса с самопроизвольным уменьшением зоба. Детей, оставленных без лечения, необходимо периодически обследовать.

Многоузловой зоб. В редких случаях у детей развивается плотный зоб с неровной поверхностью и одним или несколькими пальпируемыми узлами. В нем могут быть кистозные участки, кровоизлияния и фиброзные изменения. Применение йодированной соли привело к значительному уменьшению частоты многоузлового зоба. Считается, что его причиной служат слабые, но длительно действующие зобогенные стимулы. При УЗИ обнаруживаются гипо- и гиперэхогенные участки, оказывающиеся при скинтиграфии «холодными» узлами. Показатели функции щитовидной железы обычно остаются в норме, хотя иногда находят повышенный уровень ТТГ и антитиреоидные антитела. Такой зоб встречается у детей с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта (как правило, с последующим развитием гипертиреоза). Он наблюдался также у 3 детей, включая 2 сибсов, с аномалиями пальцев и поликистозом почек. Самые крупные узлы при многоузловом зобе (особенно те, которые не уменьшаются под действием T_4) подлежат аспирационной биопсии, поскольку невозможно исключить их малигнизации.

Токсический зоб (гипертиреоз). См. гл. 158.

157.4. ВНУТРИТРАХЕАЛЬНЫЙ ЗОБ

Эктопическая щитовидная железа может локализоваться в трахее. Выступающая в просвет трахеи тиреоидная ткань располагается под слизистой оболочкой и часто распространяется до места своей нормальной локализации вне трахеи. Эктопическая тиреоидная ткань увеличивается одновременно с нормально расположенной щитовидной железой. Когда зоб сдавливает дыхательные пути, приходится решать, сужен ли их просвет снаружи или изнутри. При легких симптомах обструкции их можно устранить введением T_4 , что обычно приводит к уменьшению зоба. При выраженном сужении трахеи показано хирургическое удаление эндотрахеального зоба (см. также п. 157.1).

ЛИТЕРАТУРА

Зоб

Brix T. H., Kyvik K. O., Hegedus L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: A population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3071.

Daneman D., Davy T., Mancor K. et al. Association of multinodular goiter, cystic renal disease, and digital anomalies. *J Pediatr* 1985; 107: 270.

Feuillan P. P., Sharker T., Rose S. R. et al. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome. *Ultrasonography and hormonal studies. J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1596.

Jaruratanasirkul S., Leethanaporn K., Suchat K. The natural clinical course of children with an initial diagnosis of simple goiter: A 5-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1109.

Lisboa H. R., Gross J. L., Orsolin A. et al. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goiter in schoolchildren. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 471.

Pharoah P. O. D., Buttfield I. H., Hetzel B. S. Neurological damage to the foetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 308.

Vade A., Gottschalk M. E., Yetter E. M. et al. Sonographic measurements of the neonatal thyroid gland. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 395.

Vicens-Calvet E., Potau N., Carreras E. et al. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodine overload. *J Pediatr* 1998; 133: 147.

Эндемический кретинизм

Abramowicz M. J., Targovnik H. M., Cochaux P. et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992; 90: 1200.

Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Pinchera A. et al. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1136.

Benmiloud M., Chaouki M. L., Gutekunst R. et al. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: Optimal dosing and outcome indicator selection. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 20.

Bikker H., den Hartog M. T., Baas F. et al. A 20-base pair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 248.

Boyages S. C., Halpern J. P., Maberly G. F. et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in western China. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1262.

Boyages S. C., Halpern J. P., Maberly G. F. et al. Endemic cretinism: Possible role for thyroid autoimmunity. *Lancet* 1989; 2: 529.

Boyages S. C., Halpern J. P., Maberly G. F. et al. Supplementary iodine fails to reverse hypothyroidism in adolescents and adults with endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 336.

Couch R. M., Dean H. J., Winter J. S. Congenital hypothyroidism caused by defective iodide transport. *J Pediatr* 1985; 106: 950.

Gattereau A., Bernard B., Bellabarba D. et al. Congenital goiter in four euthyroid siblings with glandular and circulating iodoproteins and defective iodothyronine synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 118.

- Ilium P., Kiaer H. W., Hvidberg-Hansen J. et al.* Fifteen cases of Pendred's syndrome. Congenital deafness and sporadic goiter. *Arch Otolaryngol* 1972; 96: 297.
- Medeiros-Neto G., Targovnik H. M., Vassart G.* Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 1993; 14: 165.
- Weetman A. P.* Is endemic goiter an autoimmune disease? [Editorial.] *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1017.

Глава 158

Гипертиреоз

Гипертиреоз — избыточная секреция тиреоидных гормонов — в детском возрасте обычно обусловлен диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса–Базедова). В случаях семейного (аутосомно-доминантного) или спорадического гипертиреоза неаутоиммунной природы в зародышевых клетках обнаружены мутации гена рецептора ТТГ, приводящие к его конститутивной активации. Болезнь в таких случаях проявляется в неонатальном периоде или позднее и сопровождается гиперплазией щитовидной железы (зобом) и подавлением секреции ТТГ. У разных больных с аденомами щитовидной железы встречаются различные активирующие мутации генов, регулирующих синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Так, при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта гипертиреоз обусловлен активирующей мутацией гена α -субъединицы G-белка; у этих больных чаще отмечается многоузловой зоб. К другим редким причинам гипертиреоза у детей относятся одиночный токсический узел щитовидной железы (болезнь Пламмера), рак этой железы, передозировка тиреоидных гормонов, подострый и острый тиреоидит. Снижение уровня ТТГ в плазме свидетельствует о том, что гипертиреоз в этих случаях не имеет гипофизарного происхождения. Гипертиреоз вследствие чрезмерной секреции ТТГ встречается редко и в большинстве случаев обусловлен нечувствительностью гипофиза к тиреоидным гормонам. ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза встречаются только у взрослых. При диффузном токсическом зобе у матери гипертиреоз у ребенка, как правило, имеет транзитный характер; классический диффузный токсический зоб в неонатальном периоде относится к редким явлениям. Хориокарцинома, пузырный занос и яичниковая струма иногда бы-

вают причиной гипертиреоза у взрослых, но не у детей.

158.1. ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

Эпидемиология. Диффузный токсический зоб, или болезнь Грейвса, встречается у 0,02% детского населения (распространенность 1:5000). Максимальной частоты это заболевание достигает в 11–15-летнем возрасте, причем девочки заболевают в 5 раз чаще мальчиков. В семейном анамнезе большинства больных имеется та или иная форма аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Этиология. При диффузном токсическом зобе обычно находят увеличение тимуса и лимфатических узлов, спленомегалию, инфильтрацию щитовидной железы и ретроорбитальных тканей лимфоцитами и плазматическими клетками, а также периферический лимфоцитоз. В плотных лимфоидных агрегатах щитовидной железы преобладают Т-хелперы ($CD4^+$), в менее плотных — цитотоксические Т-клетки ($CD8^+$). Процент активированных В-лимфоцитов в щитовидной железе выше, чем в периферической крови. Предполагается, что недостаточность Т-супрессоров способствует пролиферации Т-хелперов, сенсibilизированных к антигенам рецептора ТТГ, с которыми взаимодействуют В-клетки. Последние дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие тиреостимулирующие антитела. Эти антитела связываются с рецепторами ТТГ и, подобно самому ТТГ, стимулируют образование цАМФ. Помимо тиреостимулирующих могут вырабатываться и антитела, блокирующие рецептор ТТГ (тиреблокирующие), причем клиническая картина заболевания обычно зависит от соотношения между антителами обоих видов.

Характерная для диффузного токсического зоба офтальмопатия обуславливается, по-видимому, антителами против антигенов, общих для щитовидной железы и глазных мышц. Мишенью таких антител могут быть и рецепторы ТТГ, присутствующие в ретроорбитальных лимфоцитах. Образующиеся антитела стимулируют синтез гликозаминогликанов орбитальными фибробластами и оказывают цитотоксическое действие на клетки глазных мышц.

У лиц белой расы диффузный токсический зоб ассоциируется с носительством HLA-B8 и HLA-DR3;

у носителей HLA-DR3 относительный риск заболевания диффузным токсическим зобом повышен в 7 раз. Неудивительно поэтому, что диффузный токсический зоб часто сопровождается другими заболеваниями, ассоциированными с HLA-DR3, такими как первичная надпочечниковая недостаточность, инсулинзависимый сахарный диабет, тяжелая псевдопаралитическая миастения и глютенная целиакия. У детей с диффузным токсическим зобом наблюдается также СКВ, ревматоидный артрит, витилиго, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и болезнь Аддисона. В семейном анамнезе больных чаще всего отмечается хронический лимфоцитарный тиреоидит, аутоиммунный гипотиреоз и неонатальный гипертиреоз.

Клинические проявления. Примерно 5% больных с диффузным токсическим зобом составляют дети моложе 15 лет; пик частоты этого заболевания у детей приходится на подростковый возраст. Дети от матерей, не страдавших гипертиреозом, могут заболеть в возрасте от 6 нед. до 2 лет, причем девочки заболевают в 5 раз чаще мальчиков.

Диффузный токсический зоб в детском возрасте обычно протекает менее стремительно, чем у взрослых (бокс 158.1). Симптомы развиваются постепенно; интервал между началом заболевания и установлением диагноза обычно составляет 6–12 мес. и у младших детей может быть больше, чем у подростков. Наиболее ранние признаки включают перепады настроения и чрезмерную двигательную активность. Дети становятся раздражительными, возбудимыми и плаксивыми. Они не в состоянии надолго сосредоточиться, отчего страдает их школьная успеваемость. При вытягивании рук заметен тремор пальцев. Аппетит повышен, хотя дети не прибавляют в массе тела или даже худеют. Щитовидная железа на глаз может быть и неувеличенной, но при тщательном обследовании у большинства больных все же определяется зоб. Как правило, имеются легкий экзофтальм, ретракция верхнего века и его отставание при взгляде вниз, а также нарушение конвергенции. Дети часто моргают (рис. 158.1). Кожа гладкая, влажная и розовая. Мышечная слабость нехарактерна, но иногда

◆ **Бокс 158.1.** Основные симптомы и признаки гипертиреоза и болезни Грейвса и состояния, ассоциированные с болезнью Грейвса

Клинические проявления гипертиреоза

Симптомы

- Гиперактивность, раздражительность, перемены настроения, бессонница
- Непереносимость жары, повышенное потоотделение
- Сильное сердцебиение
- Слабость, утомляемость
- Апноэ
- Потеря массы тела при повышенном аппетите (прибавка массы тела у 5% больных)
- Зуд
- Повышенная частота стула
- Жажда и полиурия
- Олигоменорея или аменорея, потеря либидо

Признаки

- Синусовая тахикардия, предсердная фибрилляция
- Небольшой тремор, гиперкинезия, гиперрефлексия
- Теплая, влажная кожа
- Ладонная эритема, онихолизис
- Выпадение волос
- Мышечная слабость и потеря мышечной массы
- Сердечная недостаточность с высоким минутным объемом, хорей, эпизоды паралича (преимущественно — у азиатских мужчин), психоз*

Клинические проявления болезни Грейвса

Диффузный зоб

Офтальмопатия

- Ощущение песка и дискомфорта в глазах
- Ретробульбарное давление или боль
- Ретракция верхнего века
- Периорбитальный отек, отек конъюнктивы
- Экзофтальм (проптоз), инъекция склеры
- Дисфункция наружной мышцы глаза
- Кератит при лагофтальме
- Невропатия зрительного нерва

Локальная дерматопатия

Лимфоидная гиперплазия

Акропатия щитовидной железы

Состояния, ассоциированные с болезнью Грейвса

Сахарный диабет типа 1

Болезнь Аддисона

Витилиго

Злокачественная анемия

Очаговая алопеция

Миастения gravis

Глютенная энтеропатия

Другие аутоиммунные нарушения, ассоциированные с HLA-DR3 гаплотипом

* Редко встречающиеся признаки

бывает настолько выраженной, что ребенок теряет способность к письму. Тахикардия, сердцебиения, одышка, а также увеличение сердца и его недостаточность лишь в редких случаях достигают угрожающей жизни степени. Иногда болезнь осложняется трепетанием предсердий. У некоторых больных прослушивается систолический шум на верхушке сердца, связанный, вероятно, с регургитацией крови через митральный клапан. Систолическое и пульсовое АД повышается. Многие симптомы диффузного токсического зоба обусловлены увеличением активности симпатической нервной системы.

Одна из форм гипертиреоза — острый тиреотоксический криз с повышением температуры тела, резкой тахикардией и возбуждением, что может быстро привести к делирию, коме и даже смерти. Другой вариант заболевания — «апатичный», или скрытый, гипертиреоз, характеризующийся крайней вялостью, апатией и кахексией. Встречается



Рис. 158.1. 15-летняя девочка с классическим диффузным токсическим зобом. Клинические проявления включают зоб и экзофтальм. Лечение анти тиреоидными средствами дало хороший эффект

и сочетание этих форм болезни. У детей такие комплексы наблюдаются редко.

Лабораторные исследования. Уровень общего и свободного T_4 и T_3 в сыворотке крови повышен, причем в некоторых случаях содержание T_3 увеличено в большей степени, чем T_4 . Концентрация ТТГ ниже нормы. Часто присутствуют антитела к йодидпероксидазе. У большинства больных с недавно диагностированным диффузным токсическим зобом определяются тиреостимулирующие антитела, а их исчезновение служит предвестником ремиссии заболевания. Определение антител к рецептору ТТГ не играет роли в диагностике и лечении диффузного токсического зоба, но в сомнительных случаях все же позволяет уточнить диагноз. Болезнь характеризуется быстрым и равномерным накоплением радиоактивного йода в щитовидной железе, но это исследование редко оказывается необходимым. У очень маленьких детей с диффузным токсическим зобом ускоряется созревание костей и может иметь место краниостеноз. Плотность костной ткани иногда снижена, но лечение нормализует этот показатель.

Дифференциальная диагностика. Диагноз первичного гипертиреоза подтвердить довольно просто: достаточно выявить повышенные уровни общего и свободного T_4 в сыворотке крови на фоне сниженного содержания ТТГ. Присутствие тиреостимулирующих антител служит доказательством именно диффузного токсического зоба.

В редких случаях гипертироксинемия имеет другие причины, что может привести к установлению ошибочного диагноза. У больных с повышенным уровнем тироксинсвязывающего глобулина или семейной дисальбуминемической гипертироксинемией концентрация свободного T_4 и ТТГ в сыворотке крови остается нормальной. Пальпируемый узел в щитовидной железе или преимущественное повышение уровня T_3 указывают на возможность функционирующей аденомы; в таких случаях диагностическое значение имеет радионуклидное исследование. При преждевременном половом развитии, полиоссальной фиброзной остеодисплазии или наличии кожных пятен цвета кофе с молоком предполагают аутоиммунное поражение щитовидной железы, сопровождающее синдром Мак-Кьюна-Олбрайта. У больных с генерализованной резистентностью к тиреоидным гормонам уровень свободного T_4 повышен, но содержание ТТГ не снижено. При резистентности одного толь-

ко гипофиза клинические признаки гипертиреоза также регистрируются на фоне повышенного или нормального уровня ТТГ. Эти состояния необходимо отличать от ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза, при которой в сыворотке крови повышено содержание α -субъединицы ТТГ.

При гипертироксинемии, обусловленной экзогенными тиреоидными гормонами, уровень свободного T_4 и ТТГ не отличается от такового при диффузном токсическом зобе, но концентрация тиреоглобулина в крови крайне низка, тогда как при токсическом зобе она повышена.

Лечение. Большинство педиатров-эндокринологов используют не радиоiodтерапию или субтотальную резекцию щитовидной железы, а медикаментозные *антигипертиреозные средства*. Чаще всего применяют пропилтиоурацил и метимазол. Оба вещества угнетают органификацию йода в щитовидной железе, а также снижают уровень тиреостимулирующих антител, непосредственно влияя на аутоиммунный процесс. Метимазол (в пересчете на массу тела) по меньшей мере в 10 раз активнее пропилтиоурацила и гораздо дольше сохраняется в сыворотке (период полувыведения — 6–8 и 0,5 ч соответственно). Поэтому пропилтиоурацил приходится вводить 3 раза в сутки, тогда как метимазол — только 1 раз. В отличие от метимазола пропилтиоурацил плохо проникает через плаценту и в грудное молоко; поэтому его предпочитают применять у беременных и кормящих женщин. Кроме того, пропилтиоурацил сильнее ингибирует периферическую конверсию T_4 в T_3 , и это определяет его преимущество при лечении неонатального тиреотоксикоза.

Оба вещества (метимазол реже) могут вызывать *токсические реакции*, в том числе и опасные. Их трудно предвидеть, и они не зависят от длительности лечения. Довольно часто наблюдается бессимптомная транзиторная лейкопения (< 4000 /мл), которая не является предвестником агранулоцитоза и не требует отмены лечения. Нередко развивается также крапивница, которая исчезает при кратковременном перерыве в лечении и переводе больных на другое средство. Наиболее тяжелые побочные эффекты связаны с гиперчувствительностью к антигипертиреозным препаратам и включают агранулоцитоз, гепатит, печеночную недостаточность, волчаночный синдром, гломерулонефрит и васкулит, поражающий кожу и другие органы. Эти осложнения, хотя и в редких случаях, наблюдались при

применении обоих антигипертиреозных препаратов. Поэтому при повышенной чувствительности к ним лучше, вероятно, использовать радиоiodтерапию или хирургическое лечение. В очень редких случаях внутриутробное воздействие метимазола приводило к врожденным дефектам (аплазии) кожи.

Лечение начинают с введения пропилтиоурацила в дозе 5–10 мкг/кг/сут (в 3 приема) или метимазола в дозе 0,25–1,0 мкг/кг/сут (в 1–2 приема). В раннем детском возрасте используют меньшие начальные дозы. Необходимо тщательно следить за ходом лечения. Возрастание уровня ТТГ в сыворотке крови выше нормы указывает на передозировку антигипертиреозных средств, которая может привести к увеличению зоба. Клинический эффект заметен уже через 2–3 нед. и полностью проявляется через 1–3 мес. Эутиреозное состояние поддерживают минимальными дозами антигипертиреозных средств.

Продолжительность медикаментозной терапии может достигать 5 лет и более, поскольку частота ремиссии за каждые 2 года составляет всего 25%. Рецидивы обычно возникают в первые 3 мес. и не позднее 6 мес. после отмены лечения. В таких случаях лечение возобновляют. Возраст старше 13 лет, мужской пол, высокий ИМТ, небольшой размер зоба и умеренно повышенный уровень T_4 позволяют рассчитывать на более быструю ремиссию.

При тяжелом тиреотоксикозе целесообразно назначать дополнительно β -адреноблокаторы, например пропранолол (0,5–2,0 мг/кг/сут внутрь в 3 приема). Тиреоидные гормоны потенцируют эффекты катехоламинов, в том числе тахикардию, тремор, повышенную потливость, несмыкание век и пристальность взгляда. Пропранолол ослабляет эти симптомы, но не влияет на функцию щитовидной железы или экзофтальм.

При несогласии больных на медикаментозное лечение, его неэффективности или появлении тяжелых побочных реакций показана *хирургическая операция* или радиоiodтерапия. Субтотальная тиреоидэктомия, если она выполняется опытными врачами, достаточно безопасная операция, но ее следует проводить только после достижения больным эутиреозного состояния. Этого удается добиться применением пропилтиоурацила или метимазола в течение 2–3 мес. За 2 нед. до операции дополнительно назначают насыщенный раствор калия йодида по 5 кап. в сутки, чтобы уменьшить кровенаполнение щитовидной железы. Осложнения после операции возникают редко и включают

гипопаратиреоз (транзиторный или постоянный) и парез голосовых связок. В зависимости от объема операции может сохраняться или рецидивировать гипертиреоз, а также развиваться гипотиреоз. Чаще всего выполняют почти тотальную тиреоидэктомию. Рецидивы при этом возникают редко, но частота послеоперационного гипотиреоза может превышать 50%.

Эффективным и относительно безопасным методом лечения диффузного токсического зоба у детей старше 10 лет является *радиоiodтерапия*. Если больной получал антигипотиреозные средства, то за неделю до введения радиоактивного йода их необходимо отменить. Эутиреоз у большинства детей (по данным одного из исследований, в 88% случаев) достигается уже после однократного введения радиоактивного йода, но иногда приходится вводить его 2 или даже 3 раза. Поскольку полный эффект проявляется лишь через 2–3 мес., рекомендуется дополнительная терапия β -адреноблокаторами и малыми дозами антигипотиреозных средств. Почти 50-летние наблюдения не подтверждают опасений по поводу канцерогенного действия и генетических эффектов радиоiodтерапии. Может возрастать риск доброкачественной аденомы щитовидной железы (по одним данным, он составляет 0,6–1,9%). Основным осложнением такого лечения является гипотиреоз, который в течение первого года развивается у 10–20% больных, а в дальнейшем — с частотой примерно 3% в год.

Офтальмопатия постепенно исчезает и обычно не зависит от функции щитовидной железы после лечения. При тяжелой офтальмопатии применяют преднизон или облучение орбит.

158.2. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ

Этиология и патогенез. Врожденный гипертиреоз обычно развивается еще во внутриутробном периоде и замечен уже при рождении или через несколько дней, но иногда его первые признаки появляются лишь через несколько недель и более после рождения. Врожденный гипертиреоз наблюдается у детей, матери которых страдают диффузным токсическим зобом (хотя бы в стадии ремиссии) или (редко) гипотиреозом вследствие хронического лимфоцитарного тиреоидита. Причиной заболевания служит трансплацентарный перенос материнских тиреостимулирующих антител, но на его течение влияет одновременный перенос тиреобло-

кирующих антител, а также эффект принимаемых матерью антигипотиреозных средств. При очень высоком титре тиреостимулирующих антител у матери у новорожденных развивается классическая картина гипертиреоза, но если плод подвергался действию антигипотиреозных средств, заболевание проявляется лишь после их исчезновения из организма ребенка, т. е. лишь через 3–4 дня после рождения. При одновременном присутствии тиреоблокирующих антител первые симптомы врожденного гипертиреоза могут появиться даже через несколько недель.

Неонатальный гипертиреоз развивается примерно лишь у 2% детей, матери которых страдают диффузным токсическим зобом. Риск гипертиреоза у новорожденного особенно высок при очень высоком титре тиреостимулирующих антител у матери. Тахикардия и зоб у плода позволяют диагностировать это заболевание еще до родов. В отличие от диффузного токсического зоба в любом другом возрасте, врожденный гипертиреоз встречается у мальчиков так же часто, как у девочек. Через 6–12 нед. обычно наступает самопроизвольная ремиссия, хотя длительность заболевания зависит от уровня тиреостимулирующих антител. Встречаются и случаи легкой бессимптомной гипертироксинемии. Лишь в редких случаях (при наличии диффузного токсического зоба в семейном анамнезе) врожденный гипертиреоз сохраняется в течение многих лет. В таких случаях, по-видимому, он обусловлен не только материнскими тиреостимулирующими антителами, но и самостоятельным развитием диффузного токсического зоба у новорожденного.

Клинические проявления. Многие дети с врожденным гипертиреозом рождаются недоношенными, с признаками внутриутробной задержки развития. У большинства имеется зоб. Характерны резкое беспокойство, раздражительность, возбудимость и гиперактивность. Иногда отмечают микроцефалию и расширение мозговых желудочков. Глаза широко открыты и выпучены (рис. 158.2). Могут иметь место выраженная тахикардия, одышка и повышение температуры тела. При тяжелом гипертиреозе симптомы прогрессируют. Масса тела, несмотря на повышенный аппетит, снижается, нарастает гепатоспленомегалия, и появляется желтуха. Обычно развивается артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Если сразу же не начать лечение, ребенок может погибнуть. Уровень T_4 в сыворотке крови резко повышен, а содержание ТТГ снижено.



Рис. 158.2. Мальчики-близнецы с диффузным токсическим зобом, развившимся в неонатальном периоде. Клинические признаки включают отсутствие подкожной жировой ткани (из-за гиперметаболизма), несмыкание век и настороженный взгляд. Первоначальный диагноз врожденного гипертиреоза оказался ошибочным. Их мать не страдала диффузным токсическим зобом, и гипертиреоз у детей был не транзиторным, а постоянным. В 8-летнем возрасте проведена радиоiodтерапия. Предполагается, что в этом случае у детей имелась конститутивная активация рецептора ТТГ

Костный возраст, особенно при сохранении симптомов гипертиреоза, опережает хронологический; лоб выпуклый, лицо имеет треугольную форму, отмечается сращение костей черепа.

Лечение. Пропранолол (1–2 мг/кг/сут в 3 дробных дозах) и пропилтиоурацил (5–10 мг/кг/сут каждые 8 ч). Каждые 8 ч можно дополнительно давать по 1 капле насыщенного раствора йодида калия (раствора Люголя). Пропранолол, принимаемый беременной женщиной, проходит через плаценту и может угнетать дыхание новорожденного. При тяжелом тиреотоксикозе показаны парентеральная жидкостная терапия и кортикостероиды. При развитии сердечной недостаточности назначают дигоксин. После достижения эутиреоидного состояния оставляют только пропилтиоурацил, дозу которого постепенно уменьшают до поддерживающей. К 3–4-месячному возрасту обычно наступает ремиссия.

Иногда заболевание продолжается гораздо дольше. Это обычно наблюдается у детей с отягощенным по гипертиреозу семейным анамнезом. Описан также ряд случаев врожденного гипертиреоза в отсутствие аутоиммунного поражения щитовидной железы у ребенка или матери. Это обусловлено конститутивной активацией рецептора ТТГ вследствие мутации его гена. При отмене антитиреоидных средств заболевание рецидивирует. В этих

случаях прибегают к радиоiodтерапии или хирургическому лечению.

Прогноз. В отсутствие своевременного лечения наблюдаются ускоренное созревание скелета, микроцефалия и умственная отсталость. Следует тщательно следить за интеллектуальным развитием детей с врожденным гипертиреозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Bahn R. S., Heufelder A. E.* Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1468.
- Botero D., Brown R. S.* Bioassay of the thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: Clinical utility in children and adolescents with Graves' disease. *J Pediatr* 1998; 132: 612.
- Bowman M. L., Bergmann M., Smith J. F.* Intrapartum labetalol for the treatment of maternal and fetal thyrotoxicosis. *Thyroid* 1998; 8: 795.
- Cheron R. G., Kaplan M. M., Larsen P. R.* et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 525.
- Clark J. D., Gelfand M. J., Elgazzar A. H.* Iodine-131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients. *J Nucl Med* 1995; 36: 442.
- Daneman D., Howard N. J.* Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr* 1980; 97: 257.

- DeLuca G., Chaussain J. L., Job J. C.* Hyperfunctioning thyroid nodules in children and adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 118.
- Duprez L., Parma J., Van Sande J.* et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 1994; 7: 396.
- Glaser N. S., Styne D. M.* Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719.
- Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A.* et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324: 947.
- Kopp P., van Sande J., Parma J.* et al. Brief report: Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332: 150.
- Levy W. J., Schumacher P., Gupta M.* Treatment of childhood Graves' disease: A review with emphasis on radioiodine treatment. *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 373.
- Mastorakos G., Mitsiades N. S., Doufas A. G.* et al. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1997; 7: 433.
- Milham S. Jr.* Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985; 32: 321.
- Mouritis M. P., van Kempen-Hartveld M. L., Garcia M. B.* et al. Radiotherapy for Graves orbitopathy: Randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–10.
- Polak M., Leger J., Luton D., Oury J. F.* et al. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offspring of the euthyroid mother producing thyroid-stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol* 1997; 58: 338.
- Polak M.* Hyperthyroidism in early infancy: Pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1171.
- Rivkees S. A., Sklar C., Freemark M.* The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767.
- Segni M., Leonardi E., Mazzoncini B.* et al. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9: 871.
- Shulman D. I., Muhar I., Jorgensen E. V.* et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7: 755.
- Sills I. N.* Hyperthyroidism. *Pediatr Rev* 1994; 15: 417.
- Skuza K. A., Sills I. N., Stene M.* et al. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr* 1996; 128: 264.
- Soreide J. A., van Heerden J. A., Lo C. Y.* et al. Surgical treatment of Graves' disease in patients younger than 18 years. *World J Surg* 1996; 20: 794.
- Stenzky V., Kozma L., Balazs C.* et al. The genetics of Graves disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 835.
- Volpe R., Ehrlich R., Steiner G.* et al. Graves' disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves' disease in offspring. Therapeutic considerations. *Am J Med* 1984; 77: 572.
- Weetman A. P.* Graves Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236–48.
- Zimmerman D., Lteif A. N.* Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 109.

Глава 159

Рак щитовидной железы

Эпидемиология. Рак щитовидной железы в детском возрасте встречается редко: ежегодная его частота среди детей моложе 15 лет составляет примерно 0,5 случаев на 1 млн населения, тогда как среди общего населения всего мира она колеблется от 5 до 10 случаев на 1 млн. В отличие от других злокачественных опухолей рак щитовидной железы у детей протекает скрытно, даже после появления метастазов в легких.

Патогенез. Важную роль в развитии рака щитовидной железы играют генетические факторы и облучение. Папиллярный рак в 60–80% случаев регистрируется у лиц, перенесших в детстве внешнее облучение (например, в Белоруссии после аварии на Чернобыльской АЭС), причем в 3–33% случаев этого рака находят перестройки протоонкогена *RET*. Инактивирующие точечные мутации гена-супрессора опухолей *p53* характерны для анапластического, но не дифференцированного рака щитовидной железы. Около 5–10% всех случаев папиллярного рака семейные, наследуемые обычно аутосомно-доминантным путем. Щитовидная железа детей особенно чувствительна к внешнему облучению. Пороговой дозы облучения, по-видимому, не существует. При дозе облучения 1 Гр относительный риск рака щитовидной железы составляет 7,7. В прошлом примерно 80% случаев такого рака развивалось у детей после облучения шеи и соседних участков тела по поводу увеличения тимуса, гипертрофии миндалин и аденоидов,

гемангиом, родимых пятен, экземы и других доброкачественных заболеваний. В настоящее время от лучевой терапии таких заболеваний отказались. Однако облучение все чаще становится причиной рака и узлов щитовидной железы, так как увеличилась продолжительность жизни больных, перенесших облучение области шеи в детском возрасте по поводу других новообразований. Риск рака щитовидной железы тем больше, чем выше доза и время облучения и чем меньше возраст больного. К факторам, повышающим этот риск, относятся и женский пол. Данные об отдаленном риске рака немногочисленны. Однако в течение первого года после облучения и химиотерапии по поводу болезни Ходжкина, лейкоза и других злокачественных заболеваний головы и шеи у 15–50% детей возрастает уровень ТТГ в сыворотке крови, а в течение следующих 5–7 лет у 5–20% детей развивается явный гипотиреоз. По данным наиболее крупных наблюдений, частота доброкачественных узлов щитовидной железы у детей, перенесших лучевую терапию, составляет 10–30%. Частота рака начинает возрастать в первые 3–5 лет после облучения и достигает максимума через 15–25 лет. Неизвестно, существует ли срок, после которого рак щитовидной железы больше не развивается. Введение ^{131}I с диагностической или лечебной целью, по-видимому, не увеличивает риск рака этого органа.

По гистологическому строению рак щитовидной железы бывает папиллярным (80%), фолликулярным (17%), медуллярным (2%) и смешанным дифференцированным. Последний обычно растет медленно и долгие годы остается скрытым. Типы опухоли и их естественная динамика у облученных и необлученных детей не различаются, разве что у облученных детей чаще обнаруживается мультицентричный рост. Недифференцированный (анапластический) рак щитовидной железы у детей встречается редко и обычно быстро приводит к смерти.

Клинические проявления. У девочек рак щитовидной железы развивается вдвое чаще, чем у мальчиков. Средний возраст диагностирования — 9 лет, но он может возникать и на первом году жизни. Первым признаком обычно является безболезненный узелок в щитовидной железе или на шее. Часто к моменту диагноза уже поражены шейные лимфатические узлы. Любое непонятное их увеличение требует исследования щитовидной железы. Диагноз в таких случаях устанавливают на основании

результатов биопсии лимфатических узлов. Самым частым местом отдаленного метастазирования являются легкие, причем такие метастазы могут и не проявляться клинически. На рентгенограммах они имеют вид диссеминированной или узелковой инфильтрации, главным образом, нижних долей легких. Эту картину можно принять за туберкулез, гистоплазмоз или саркоидоз. Другие места метастазирования включают средостение, длинные кости, череп и подмышечные лимфатические узлы. Почти все больные остаются в эутиреоидном состоянии, но иногда раковая ткань обладает гормональной активностью, развиваются симптомы гипертиреоза.

Диагностика. Лучшим диагностическим методом при наличии одиночного узла в щитовидной железе является тонкоигольная аспирационная биопсия. УЗИ позволяет выяснить консистенцию узла (солидный или кистозный), а также наличие других непальпируемых узлов. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом дает сведения о ее способности поглощать йод и о характере узла — «холодный», «теплый» или «горячий». «Холодные» узлы в большинстве своем доброкачественны, но ни УЗИ, ни сцинтиграфия не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы. Тонкоигольная аспирационная биопсия может дать основания для диагноза доброкачественной или злокачественной опухоли, но гистологические признаки таких опухолей нередко совпадают или количество полученного материала оказывается недостаточным. Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы у детей в 5–10% случаев оказываются ложноположительными, общая диагностическая точность этого метода составляет 90–95%. Показатели функции щитовидной железы, как правило, нормальные, хотя рак может развиваться на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита.

Лечение. Поскольку дифференцированный рак щитовидной железы не сопровождается острыми симптомами и не приводит к быстрой смерти, оптимальные методы его лечения все еще окончательно не определены. При небольших (< 1 см) очагах папиллярного рака (наименее агрессивная форма) все чаще проводят субтотальную тиреоидэктомию с последующим назначением высоких доз тиреоидных гормонов. Папиллярный рак часто мультицентричен, и у 50% больных к моменту установления диагноза обнаруживается поражение регионарных лимфатических узлов. При более крупных первич-

ных очагах папиллярного рака, фолликулярном раке и поражении регионарных лимфатических узлов методом выбора является почти тотальная тиреоидэктомия с резекцией таких узлов. Радикальное иссечение тканей шеи нецелесообразно. После тиреоидэктомии обычно вводят полностью разрушающие щитовидную железу дозы ^{131}I (30–100 мКи).

В дальнейшем все больные должны получать натриевую соль L-Т₄ в дозах, снижающих уровень ТТГ до нижней границы нормы. Надежным показателем рецидива опухоли служит повышение содержания тиреоглобулина в сыворотке крови, уровень которого необходимо периодически проверять. После тотальной тиреоидэктомии или полного разрушения щитовидной железы ^{131}I , если больной получает высокую дозу Т₄, концентрация тиреоглобулина в сыворотке крови не должна превышать 5 нг/мл. В противном случае нужно исследовать поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и провести ее скинтиграфию для установления источника тиреоглобулина и выработки плана дальнейшего лечения.

Прогноз. При любой форме терапии срок жизни больных и частота рецидивов не зависят от вовлечения в процесс шейных лимфатических узлов. Даже при наличии местных или легочных метастазов, больные могут жить долгие годы. Если опухоль не вышла за пределы щитовидной железы, ее диаметр не превышает 2 см и она находится на I стадии развития, то более 95% больных выживают в течение 25 лет после начала лечения. Чем больше размер опухоли, чем более она распространена и имеет атипичное строение, тем больше кумулятивная смертность.

159.1. ОДИНОЧНЫЕ УЗЛЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одиночные узлы щитовидной железы в детском возрасте встречаются редко. В большинстве случаев это доброкачественные фолликулярные аденомы. Раньше почти в 50% одиночных узлов находили раковые клетки, но, согласно более поздним данным, злокачественными является не более 15% одиночных узлов. Снижение частоты рака связано, вероятно, с более редким использованием лучевой терапии у детей. Облучение увеличивает у детей частоту не только доброкачественных аденом, но и рака щитовидной железы.

Этиологическая классификация одиночных узлов щитовидной железы:

- Лимфоидный фолликул при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.
- Пороки развития щитовидной железы:
 - односторонняя аплазия щитовидной железы;
 - интратиреоидная киста щитовидно-язычного протока.
- Абсцесс (острый гнойный тиреоидит).
- Простая киста.
- Новообразования:
 - доброкачественные:
 - коллоидный (аденоматозный) узел;
 - фолликулярная аденома;
 - токсическая аденома;
 - внетиреоидные (например, лимфогемангиома);
 - злокачественные:
 - папиллярный рак;
 - фолликулярный рак;
 - смешанный папиллярно-фолликулярный рак;
 - недифференцированный (анapластический) рак;
 - медуллярный рак;
 - внетиреоидные (лимфома, тератома).

Доброкачественные одиночные узлы включают аденому (например, фолликулярная, трабекулярная, из клеток Гюртле), коллоидный (аденоматозный) узел, лимфоцитарный тиреоидит, кисту щитовидно-язычного протока, эктопию тиреоидной ткани, срединную щитовидную железу, агенезию одной из долей щитовидной железы с гипертрофией другой доли, кисту и абсцесс щитовидной железы. Внезапное появление или быстрый рост узла могут указывать на кровоизлияние в доброкачественную аденому. Большинство детей сохраняют эутиреоидное состояние, и показатели функции щитовидной железы остаются нормальными. В том случае, если узел обусловлен лимфоцитарным тиреоидитом, уровень Т₄ может быть снижен, а содержание ТТГ повышенным. Как правило, в таких случаях в крови присутствуют антитиреоидные антитела. При скинтиграфии щитовидная железа выглядит как изъеденная молью ткань. Иногда при лимфоцитарном тиреоидите обнаруживают рак щитовидной железы. В диагностике кистозных изменений ведущая роль принадлежит УЗИ.

Диагностические исследования направлены на выяснение характера узла и включают определе-

ние уровней тиреоидных гормонов, ТТГ и анти-тиреоидных антител в сыворотке крови, УЗИ, оценку поглощения радиоактивных элементов и скинтиграфию, а также тонкоигольную аспирационную биопсию. Наблюдения за динамикой размеров узла в ходе терапии T_4 не дают надежных результатов. Рак щитовидной железы проявляется обычно солидным «холодным» узлом, но большинство «холодных» узлов не содержит раковых клеток, и тонкоигольная аспирационная биопсия помогает избежать ненужной операции. Однако при плотных и быстрорастущих узлах, при поражении трахеи и голосовых связок или при увеличении соседних лимфатических узлов показано срочное вмешательство. Состояние щитовидной железы у всех, перенесших облучение головы и шеи, необходимо тщательно исследовать по крайней мере 1 раз в 2 года.

Иногда узлы щитовидной железы сопровождаются симптомами гипертиреоза (*болезнь Пламмера*). Поглощенный радионуклид при этом концентрируется в узле («горячий» или «теплый» узел), который функционирует автономно. Такие узлы обычно доброкачественные, но иногда в них находят и раковые клетки. Концентрация T_4 часто нормальная, но уровень T_3 повышен (T_3 -токсикоз), а содержание ТТГ снижено. Лечение сводится к хирургическому удалению узла.

159.2. МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК

Медуллярный рак развивается из парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы, на его долю приходится около 2% злокачественных поражений этого органа. Самый частый признак — зоб или пальпируемый узел щитовидной железы. При рентгенографии в ней можно обнаружить плотные гомогенные отложения кальция. Часто имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы или печень, которые также бывают кальцифицированными. Больные с этой формой рака обычно живут долго.

Медуллярный рак бывает спорадическим, семейным (аутосомно-доминантное наследование), а также одним из компонентов двух аутосомно-доминантных синдромов. Предрасположенность ко всем этим формам медуллярного рака связана с мутациями протоонкогена *RET* (картированным на хромосоме 10q11.2) в зародышевой линии клеток. В спорадических случаях опухоль исходит из

одного очага, но семейные формы, как правило, мультицентричны, им предшествует гиперплазия парафолликулярных клеток. У больных из семейной группы риска такие опухоли часто имеют небольшие размеры, не пальпируются и не выявляются с помощью скинтиграфии или УЗИ. При обнаружении медуллярного рака необходимо проверить одновременное наличие других опухолей, особенно феохромоцитомы. Повышенный уровень кальцитонина или кальцитониноподобного пептида может иметь место и в отсутствие клинических проявлений.

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН), тип IIA. Сочетание гиперплазии С-клеток или медуллярного рака щитовидной железы с гиперплазией мозгового вещества надпочечников или феохромоцитомой и гиперплазией паращитовидных желез формирует синдром МЭН типа IIA. Синдром МЭН IIA наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. При МЭН IIA и семейном медуллярном раке щитовидной железы обнаружено не менее 19 разных специфических миссенс-мутаций в экзоне 10 или 11 гена *RET*; эти экзоны кодируют внеклеточный домен соответствующего белка. Анализ ДНК позволяет безошибочно находить носителей таких мутаций. Гиперплазия С-клеток или С-клеточная опухоль обычно развиваются раньше феохромоцитомы. Феохромоцитомы в этих случаях часто бывают двусторонними, а иногда и множественными. Появлению опухоли предшествует гиперплазия мозгового вещества надпочечников, но латентный период до возникновения опухоли невелик. Поздним проявлением синдрома является гиперкальциемия, которая указывает на развитие гиперпаратиреоза. В паращитовидных железах находят гиперплазию основных клеток или просто повышенное число клеток.

Множественная эндокринная неоплазия, тип IIIB. Отличительными признаками синдрома МЭН IIIB, называемого также *синдромом нейроматоза слизистых оболочек*, являются множественные невромы и сочетание медуллярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой. Этот синдром также наследуется аутосомно-доминантным путем, и в 93% ядерных семей обнаруживается миссенс-мутация протоонкогена *RET*. Однако в данном случае мутация локализована в экзоне 16, кодирующем тирозинкиназный домен белка RET. У всех больных найдена одна и та же точечная мутация.

Невромы чаще всего располагаются на языке, слизистой оболочке щек, губах и конъюнктиве. Наблюдаются также периферические нейрофибромы и пятна цвета кофе с молоком; часто имеет место ганглионейроматоз кишечника. В слизистом, подслизистом, мышечном и субсерозном слоях тонкой и толстой кишки и пищевода обнаруживается диффузная пролиферация нервов и ганглионарных клеток. Больные нередко отличаются высоким ростом, марфаноподобным обликом и арахнодактилией. Обычно отмечаются сколиоз, впалая грудь, свисание стоп и мышечная гипотония. Глазные веки утолщены и вывернуты, губы вялые и распущенные, челюсть выдается вперед. Для маленьких детей характерны плохой аппетит, вялое сосание, понос или запор и отставание в развитии. Все эти симптомы возникают задолго до появления невром или эндокринных нарушений.

Лечение. Всем детям, у которых при анализе ДНК обнаружена соответствующая мутация гена *RET*, показана тотальная тиреоидэктомия. Выявление семейной природы медулярного рака имеет важнейшее значение, так как позволяет отнести ребенка в группу риска и рано диагностировать опухоль. Тиреоидэктомию следует проводить как можно раньше, поскольку описаны случаи медулярного рака у 6-месячного ребенка с синдромом МЭН IIВ и у 3-летнего ребенка с синдромом МЭН IА. После операции для своевременного обнаружения рецидива или метастазов следует периодически определять уровень кальцитонина в сыворотке крови. Больных регулярно обследуют на предмет феохромоцитомы.

ЛИТЕРАТУРА

- Corrias A., Einaudi E., Chiorboli G.* et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: Comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4644.
- Crom D. B., Kaste S. C., Tubergen D. G.* et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 15.
- Degnan B. M., McClellan D. R., Francis G. L.* An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 903.
- Eng C., Smith D. P., Mulligan L. H.* et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 237.
- Feinmesser R., Lubin E., Segal K.* et al. Carcinoma of the thyroid in children — a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 561.
- Flannery T. K., Kirkland J. L., Copeland K. C.* et al. Papillary thyroid cancer: A pediatric perspective. *Pediatrics* 1996; 98: 464.
- Fleming I. D., Black T. L., Thompson E. I.* et al. Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. *Cancer* 1985; 55: 1190.
- Heshmati H. M., Gharib H., Khosla S.* et al. Genetic testing in medullary thyroid carcinoma syndromes: Mutation types and clinical significance. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 430.
- Hopwood N. J., Kelch R. P.* Thyroid masses: Approach to diagnosis and management in childhood and adolescence. *Pediatr Rev* 1993; 14: 481.
- Hung W., Anderson K. D., Chandra R. S.* et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1407.
- Keiser H. R., Beaven M. A., Doppham J.* et al. Sipple's syndrome: Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid disease. *Ann Intern Med* 1973; 78: 561.
- Kendall-Taylor P.* Managing differential thyroid cancer. *Br Med J* 2002; 324: 988–9.
- Kirk J. M., Mort C., Grand D. B.* et al. The usefulness of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 201.
- Lafferty A. R., Batch J. A.* Thyroid nodules in childhood and adolescence — Thirty years of experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 479.
- Lips C. J., Landsvater R. M., Hoppener J. W.* et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331: 828.
- Mazzaferri E. L.* Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553.
- Nikiforov Y. E., Rowland J. M., Bove K. E.* et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57: 1690.
- Raab S. S., Silverman J. F., Elsheikh T. M.* et al. Pediatric thyroid nodules: Disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995; 95: 46.
- Schlumberger M. J.* Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297.
- Scott M. D., Crawford J. D.* Solitary thyroid nodules in childhood: Is the incidence of thyroid carcinoma declining? *Pediatrics* 1976; 58: 521.
- Stjernholm M. R., Freudenborg J. C., Mooney H. S.* et al. Medullary carcinoma of the thyroid before age 2 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 252.
- Vane D., King D. R., Boles E. T. Jr.* Secondary thyroid neoplasia in pediatric cancer patients: Increased risk with improved survival. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 855.
- Zimmerman D.* Thyroid neoplasia in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 407.

Раздел 3

Заболевания паращитовидных желез

Дэниел А. Дойл (Daniel A. Doyle), Анжело М. Ди Джорджи (Angelo M. DiGeorge)

Глава 160

Гормоны и пептиды, регулирующие обмен кальция и метаболизм костной ткани

Главными регуляторами кальциевого обмена являются паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D (см. гл. 186, 113 и 101). Кальцитонин и ПТГ-подобный пептид играют важную роль преимущественно во внутриутробном периоде.

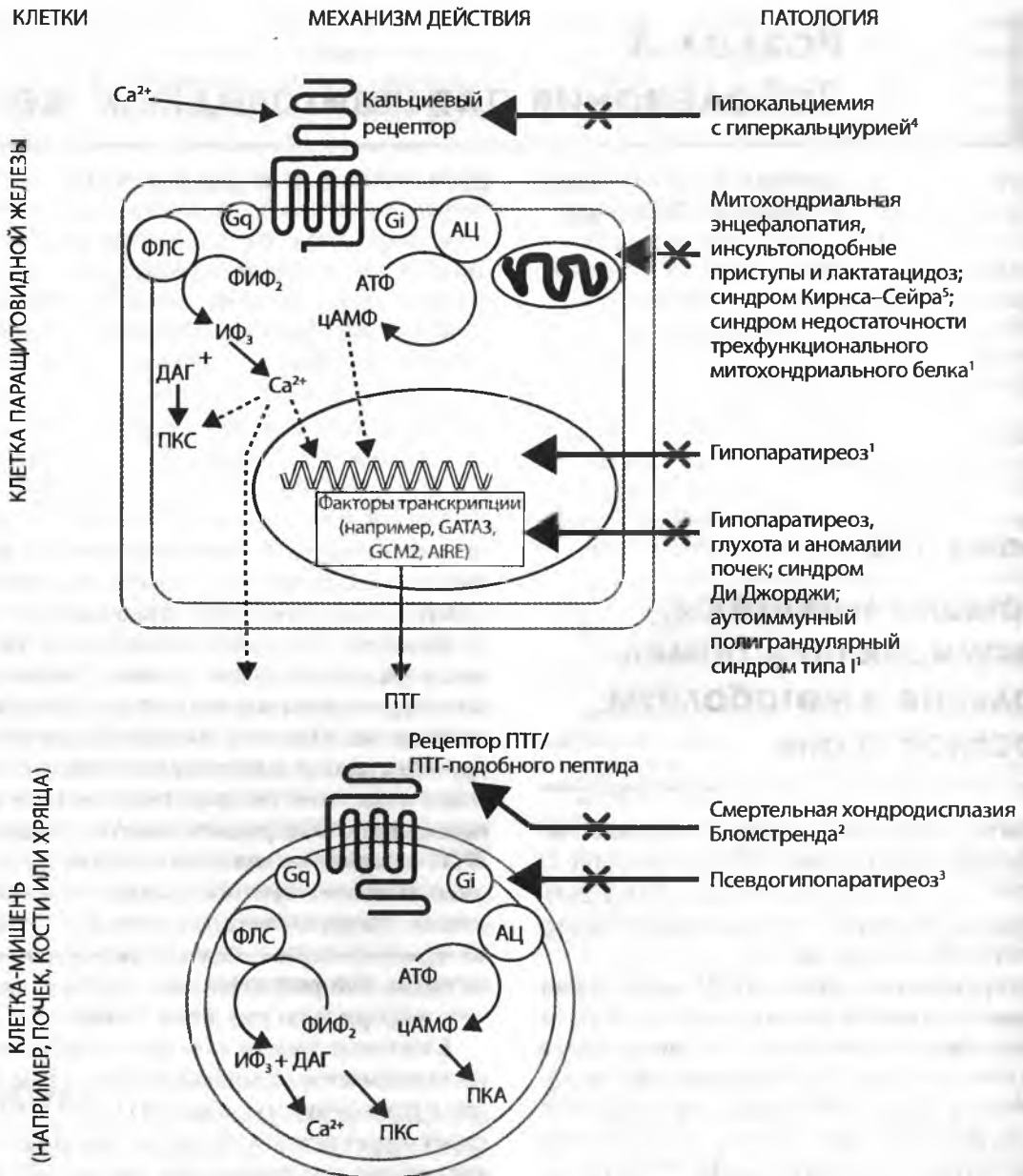
Паратиреоидный гормон. ПТГ представляет собой одноцепочечный пептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков (молекулярная масса 9500 Да), но его биологическая активность сосредоточена в первых 34 остатках. В паращитовидных железах синтезируются пре-проПТГ (115 аминокислотных остатков) и проПТГ (90 остатков). Пре-проПТГ превращается в проПТГ, а последний — в ПТГ (1–84), который является главным секреторным продуктом этих желез. В печени и почках ПТГ быстро распадается на С-концевой, центральный и N-концевой фрагменты.

Существуют соответствующие методы определения этих фрагментов в сыворотке крови. Хотя количество биологически активного N-концевого (1–34) фрагмента в крови очень мало, именно его определение позволяет наиболее точно судить об острых сдвигах в секреции околощитовидных желез. Биологически инертные С-концевой и цен-

тральный фрагменты гормона исчезают из крови гораздо медленнее, и на их долю приходится 80% иммунореактивного ПТГ, определяемого в плазме. Содержание С-концевого фрагмента в 50–500 раз выше уровня активного гормона, и определение этого фрагмента способствует диагностике гиперпаратиреоза. Однако С-концевой фрагмент фильтруется в почках, и поэтому его уровень возрастает и при вторичном гиперпаратиреозе (при поражении почек). Обнаружить низкую концентрацию ПТГ, характерную для гипопаратиреоза, позволяют лишь наиболее чувствительные радиоиммунные методы. Во время операции уровень ПТГ определяют чувствительным иммунохемилюминисцентным методом, который позволяет получать необходимую информацию уже через 15 мин.

Снижение уровня кальция в сыворотке крови воспринимается кальциевым рецептором и приводит к повышению секреции ПТГ (рис. 160.1). ПТГ стимулирует активность 1α -гидроксилазы в почках, увеличивая тем самым образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который индуцирует синтез кальцийсвязывающего белка (*кальбиндин-D*) в слизистой оболочке кишечника, приводя к усилению всасывания кальция. Одновременно ПТГ в присутствии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ прямо усиливает резорбцию костей, мобилизуя из них кальций. В костной ткани и почках ПТГ связывается со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, что приводит к активации сигнального пути через сопряженную с G-белком аденилатциклазную систему (см. также гл. 162).

Регуляция секреции ПТГ и реабсорбции кальция в почечных канальцах при изменении концен-



- 1 Патология, обусловленная недостаточностью ПТГ.
- 2 Патология, обусловленная дефектом рецептора ПТГ/ПТГ-подобного пептида.
- 3 Патология, обусловленная резистентностью к ПТГ вследствие дефектов пути передачи сигнала от рецептора.
- 4 Патология, обусловленная изменением порога активации кальциевого рецептора вследствие мутации, усиливающей функцию его гена.
- 5 Прогрессивная наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, блокада сердца и кардиомиопатия.

Рис. 160.1. Некоторые звенья регуляции гомеостаза кальция. Активация кальциевого рецептора и рецептора ПТГ/ПТГ-подобного пептида через G-белки стимулирует аденилатциклазу (АЦ) и фосфолипазу С (ФЛС) (Thakker R. V. Genetic development in hypoparathyroidism. Lancet 2001; 357: 974–76; печатается с разрешения):

Gq — белок, резистентный к коклюшному токсину; Gi — ингибиторный G-белок; ФИФ₂ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; ИФ₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерин; ПКС — протеинкиназа С; ПКА — протеинкиназа А

трации этого иона в сыворотке крови осуществляется через *кальциевый рецептор*. Ген кальциевого рецептора расположен на хромосоме 3q13.3–q13.21. Он кодирует белок клеточной поверхности, состоящий из 1078 аминокислотных остатков, который экспрессируется в парацитовидных железах и почках и принадлежит к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком. При нормальном функционировании этого рецептора гипокальциемия усиливает секрецию ПТГ, а гиперкальциемия тормозит ее. Снижение функции кальциевого рецептора вследствие соответствующих мутаций его гена повышает порог активации рецептора, что приводит к гиперкальциемии и к таким состояниям, как семейная гипокальциурическая гиперкальциемия и тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз. Напротив, мутации, повышающие функцию рецептора, сопровождаются угнетением секреции ПТГ в условиях гипокальциемии, что лежит в основе синдрома семейной гипокальциемии с гиперкальциурией (см. рис. 160.1).

ПТГ-подобный пептид. ПТГ-подобный пептид гомологичен ПТГ только на N-концевом участке 1–13, на котором 8 аминокислотных остатков идентичны остаткам в молекуле ПТГ. Ген этого пептида расположен на коротком плече хромосомы 12, а ген ПТГ находится на коротком плече хромосомы 11.

ПТГ-подобный пептид и ПТГ взаимодействуют с одними и теми же рецепторами на мембране клеток почек и костей, увеличивая уровень цАМФ в моче и образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. Этот пептид вырабатывается практически всеми клетками организма, включая все клетки эмбриона на определенной стадии его развития. Он необходим для нормального развития плода. Инактивирующие мутации гена общего рецептора ПТГ и ПТГ-подобного пептида приводят к смертельному заболеванию, так называемой *хондродисплазии Бломстренда*, при которой резко ускорено созревание костей, в результате чего ребенок рождается с укороченными конечностями (см. рис. 160.1). ПТГ-подобный пептид играет, по-видимому, роль пара- или аутокринного фактора, поскольку его уровень в сыворотке крови (за исключением некоторых клинических ситуаций) крайне низок. В крови пуповины его содержание в 3 раза выше, чем в сыворотке взрослого человека. Он секретируется парацитовидными железами плода и, по всей вероятности, служит основным фактором, стимулирующим транспорт кальция через плаценту

и созревание скелета во внутриутробном периоде. Последнее требует не менее 30 г кальция. Ко II триместру беременности всасывание кальция у матери возрастает со 150 до 400 мг/сут.

Уровень ПТГ-подобного пептида в сыворотке крови увеличивается в период лактации и при доброкачественной гипертрофии молочных желез. Его содержание в грудном и пастеризованном коровьем молоке в 10 000 раз выше, чем в нормальной плазме. Синдром паранеопластической гиперкальциемии в большинстве случаев обусловлен повышением концентрации ПТГ-подобного пептида.

Витамин D. См. гл. 11 386 и 113.

Кальцитонин. Кальцитонин представляет собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Его ген расположен на хромосоме 11p в тесной близости к гену ПТГ. Этот ген кодирует три пептида: кальцитонин, катакальцин (21-членный C-концевой пептид кальцитонина) и кальцитониноподобный пептид. Кальцитонин и катакальцин секретируются одновременно парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы в эквимолярных количествах. Роль кальцитонина у детей и взрослых, по-видимому, незначительна, поскольку даже очень высокий его уровень, наблюдаемый при медуллярном раке щитовидной железы (исходящем из С-клеток), не вызывает гипокальциемии. У плодов, однако, концентрация кальцитонина в крови довольно высока и этот гормон ускоряет обмен костной ткани и рост скелета. Причиной высокого уровня кальцитонина у плода служит, вероятно, повышенная концентрация кальция в этом периоде развития. У старших детей и взрослых содержание кальцитонина снижается. У новорожденных и детей с врожденным гипотиреозом (и, предположительно, недостаточностью С-клеток) концентрация этого гормона в сыворотке крови ниже нормы.

Кальцитонин действует независимо от ПТГ или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Его основной биологический эффект заключается в торможении резорбции костей за счет снижения числа и активности остеокластов. Это служит основанием для его применения при болезни Педжета. Кальцитонин синтезируется не только в щитовидной железе, но и в ЖКТ, поджелудочной железе, головном мозге и гипофизе. Считается, что в этих тканях он играет роль нейромедиатора, оказывая местное ингибирующее действие на функцию клеток.

Глава 161

Гипопаратиреоз

Этиология

В первые 12–72 ч после рождения у детей часто развивается гипокальциемия. Это особенно характерно для недоношенных детей, детей, перенесших асфиксию в родах, и для детей, матери которых страдают сахарным диабетом (*ранняя неонатальная гипокальциемия*) (см. т. 1, гл. 46). На 2–3-й день жизни и в течение 1-й недели на уровень кальция в сыворотке крови влияет также характер питания ребенка (*поздняя неонатальная гипокальциемия*). Роль паращитовидных желез в развитии этих состояний остается неясной, хотя неонатальную гипокальциемию нередко объясняют функциональной незрелостью соответствующих желез. В первые 8 нед. жизни у некоторых детей развивается *транзиторная идиопатическая гипокальциемия*, при которой содержание ПТГ в сыворотке крови значительно ниже, чем в норме. Возможно, что функциональная незрелость паращитовидных желез связана с задержкой созревания ферментов, превращающих предшественники ПТГ в биологически активный гормон, хотя не исключены и другие причины.

Аплазия или гипоплазия паращитовидных желез. Часто наблюдается при *Ди Джорджи/велокардиофациальном синдроме* (см. рис. 160.1). Частота этого синдрома среди новорожденных составляет 1:4000. В 90% случаев находят делецию участка q11.2 хромосомы 22. Около 25% больных наследуют хромосомный дефект от одного из родителей. Неонатальная гипокальциемия обнаруживается у 60% больных с таким дефектом, но у большинства она имеет транзиторный характер, хотя может рецидивировать или возникать позднее. Часто имеют место сопутствующие аномалии третьего и четвертого глоточных карманов, включающие дефекты формирования межжелудочковой перегородки сердца (25% таких больных), небно-глоточную недостаточность (32%), расщелину нёба (9%), почечные аномалии (35%) и аплазию тимуса с тяжелым иммунодефицитом (1%). Этот синдром наблюдается и в некоторых случаях делеции участка p13 хромосомы 10, а также у детей, матери которых страдают сахарным диабетом или

на ранних стадиях беременности лечились от угревой сыпи препаратами ретиноевой кислоты.

Гипопаратиреоз X-сцепленный рецессивный. Описаны случаи семейного гипопаратиреоза с различным способом наследования. В двух больших семьях из Северной Америки это заболевание было связано с *рецессивным наследованием дефекта X-сцепленного гена*, расположенного на участке q26–q27 X-хромосомы. В этих семьях у детей в возрасте от 2 нед. до 6 мес. возникали характерные судороги без повышения температуры тела. В одном случае у мальчика с таким заболеванием тщательное обследование обнаружило отсутствие паращитовидных желез.

Гипопаратиреоз аутосомно-рецессивный с признаками дизморфии. На Среднем Востоке наблюдалось несколько десятков случаев этого синдрома у детей. Почти во всех из них родители больных состояли в близкородственных браках. Выраженная гипокальциемия регистрировалась уже в ранние сроки после рождения. Признаки дизморфии включали микроцефалию, запавшие глаза, клювовидный нос, микрогнатию и крупные свисающие уши. Отмечалась резкая внутриутробная и постнатальная задержка роста, а также умственная отсталость. Во всех этих случаях предположительно имел место дефект гена, расположенного на хромосоме 1q42–43. Впоследствии была описана и аутосомно-рецессивная форма гипопаратиреоза при аутоиммунном полигландулярном синдроме типа I. В отдельных случаях аутосомно-рецессивное наследование изолированного гипопаратиреоза было связано с мутациями гена *PTH*.

Синдром гипопаратиреоза, нейросенсорной глухоты и почечных аномалий. В основе этого синдрома лежат мутации гена *GATA3*, который кодирует белок, необходимый для формирования паращитовидных желез, системы слуха и почек. Ген *GATA3* расположен на хромосоме 10p14 и не перекрывается с участком 10p13, дефект которого характерен для синдрома Ди Джорджи (см. рис. 160.1).

Гипопаратиреоз при гиперпаратиреозе у матери. Гипокальциемия у новорожденных в таких случаях транзиторна. По-видимому, она обусловлена угнетением функции паращитовидных желез плода под действием высокой концентрации кальция в сыворотке крови матери. Тетания обычно развивается в первые 3 нед. жизни (при грудном вскармливании — позднее) и сохраняется в течение недель или месяцев. Если причина гипокаль-

◆ Бокс 161.1. Причины гипокальциемии

Дефицит ПТГ

Аплазия или гипоплазия паращитовидных желез

- С делецией участка хромосомы 22q11
 - синдром Ди Джорджи
 - велокардиофациальный синдром
 - синдром нарушенного формирования межжелудочковой перегородки сердца с лицевыми аномалиями
- С делецией участка хромосомы 10p13
- При сахарном диабете у матери или при эмбриопатии, вызванной ретиноевой кислотой
- При X-сцепленном изолированном гипопаратиреозе
- С мутацией гена *GCMB* (синдром отсутствия глиальных клеток, тип В), аутосомно-рецессивное наследование
- С задержкой развития и дизморфией (синдром Sanjad-Sakati, аутосомно-рецессивное наследование)
- С глухотой и дисплазией почек (мутация гена *GATA3*)
- С остеосклерозом (синдром Кенни-Каффи), мутация гена *TBC1E*

Угнетение секреции ПТГ у новорожденного вследствие гиперпаратиреоза у матери

- Мутация гена пре-проПТГ
 - аутосомно-доминантное наследование

Активирующая мутация кальциевого рецептора

- Спорадическая
 - Аутосомно-доминантное наследование
- Аутоиммунный паратиреоидит

- Изолированный
- Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I
 - мутация гена *AIRE*
- Инфильтративные процессы
 - Гемосидероз (лечение талассемии)
 - Отложение меди (болезнь Вильсона)

Дефекты рецептора ПТГ (псевдогипопаратиреоз)

Тип 1a (инактивирующая мутация гена G_{α})

- С сложным преждевременным половым развитием
- Тип 1b (отцовский импринтинг *GNAS1*)
- Тип 2 (нормальная реакция цАМФ)

Мутации мтДНК

Синдром Кирнса-Сейра

Синдром Пирсона

Мутация гена 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот

Дефицит магния

Потери магния с мочой (аутосомно-доминантное наследование)

Нарушение всасывания магния (аутосомно-рецессивное наследование)

Лечение аминогликозидами

Изыток экзогенного неорганического фосфата

Слабительные средства

Безалкогольные напитки, содержащие фосфориую кислоту

Дефицит витамина D

Пищевой

Недостаточность витамина D (рахит)

- Мутация гена 1 α -гидроксилазы (P450)

циемии у ребенка неизвестна, необходимо определять уровень кальция, фосфора и ПТГ в сыворотке крови матери. Гиперпаратиреоз у матери чаще всего протекает бессимптомно и обусловлен обычно аденомой одной из паращитовидных желез.

Гипопаратиреоз аутосомно-доминантный.

При этом заболевании имеется активирующая мутация гена кальциевого рецептора, приводящая к снижению его порога возбудимости. В результате секреция ПТГ тормозится даже в условиях гипокальциемии. У больных развивается гиперкальциурия. Гипокальциемия обычно выражена слабо и, за исключением больных детского возраста, не требует лечения (см. рис. 160.1).

Гипопаратиреоз в сочетании с митохондриальной патологией. Гипопаратиреоз развивается при мутациях мтДНК, характерных для синдрома Кирнса-Сейра, а также при мутациях гена митохондриального трехфункционального белка. Ми-

тохондриальную патологию следует предполагать в случаях необъяснимого сочетания офтальмоплегии, нейросенсорной глухоты, нарушений сердечной проводимости и тетании (см. рис. 160.1).

Ятрогенный гипопаратиреоз. Гипопаратиреоз вследствие удаления или повреждения паращитовидных желез — одно из осложнений тиреоидэктомии. Он развивается даже в тех случаях, когда паращитовидные железы во время операции остаются интактными. По-видимому, это происходит из-за нарушения их кровоснабжения или послеоперационного отека и склерозирования. Симптомы тетании после операции могут возникать остро и быть преходящими или постоянными. Однако в ряде случаев они развиваются исподволь и проявляются лишь спустя месяцы после тиреоидэктомии. Иногда первым признаком хирургического гипопаратиреоза является катаракта. У всех больных, перенесших тиреоидэктомию, необходимо

тщательно следить за состоянием парацитовидных желез.

Причиной гипопаратиреоза может быть также отложение железа или меди в парацитовидные железы (например, при талассемии, болезни Вильсона–Коновалова).

Аутоиммунный гипопаратиреоз. На аутоиммунную природу гипопаратиреоза указывает наличие антител к парацитовидным железам и его частое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями или наличием других органоспецифических антител. Аутоиммунный гипопаратиреоз обычно сопровождается первичной надпочечниковой недостаточностью и хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек. Сочетание не менее двух из этих состояний называют *аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I* или *аутоиммунной полиэндокринопатией с кандидозом и эктодермальной дистрофией*. Этот синдром наследуется аутосомно-рецессивным путем и не ассоциирован с каким-либо определенным гаплотипом HLA. У 30% больных имеет место сочетание всех трех компонентов, в остальных случаях — только двух из них. Вначале обычно развивается кандидоз (в 70% случаев до 5-летнего возраста), далее следуют гипопаратиреоз (в 90% случаев после 3-летнего возраста) и, наконец, надпочечниковая недостаточность (в 90% случаев после 6-летнего возраста). В разное время могут проявиться и другие нарушения, в том числе гнездная или тотальная алопеция, нарушения всасывания, болезнь Аддисона—Бирмера, недостаточность половых желез, хронический активный гепатит, витилиго и инсулинзависимый сахарный диабет. В редких случаях развиваются аутоиммунные заболевания и цитовидной железы.

У родных братьев или сестер проявления синдрома могут быть как одинаковыми, так и различными (например, в одном случае — гипопаратиреоз, а в другом — первичная надпочечниковая недостаточность). Данный синдром встречается только у финнов и иранских евреев. Ген, дефект которого лежит в основе этого состояния, называют *AIRE* (аутоиммунным регулятором). Он расположен на хромосоме 21q22 и кодирует фактор транскрипции, необходимый для формирования иммунологической толерантности. У больных с первичной надпочечниковой недостаточностью (как компонентом данного синдрома) обнаруживаются специфические для надпочечников аутоантитела к 20,22-десмолазе.

Идиопатический гипопаратиреоз. Этот термин применяют в том небольшом проценте случаев, когда причину гипопаратиреоза установить не удается. У большинства детей, у которых гипопаратиреоз возникает в первые годы жизни, он имеет аутоиммунную природу. У некоторых больных с приобретенным гипопаратиреозом были найдены антитела к внеклеточному домену кальциевого рецептора. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможность неполных форм синдрома Ди Джорджи или активирующей мутации гена кальциевого рецептора.

Клинические проявления

Гипопаратиреоз может протекать бессимптомно или иметь все признаки полной и хронической недостаточности парацитовидных желез. Легкую их недостаточность удается обнаружить лишь с помощью лабораторных исследований. Ранние симптомы включают боль в мышцах и спазмы, затем возникают ощущения онемения, покалывания и ригидности мышц рук и ног. Иногда отмечаются лишь симптомы Хвостека и Труссо или спазмы гортани, кистей рук и стоп. С интервалом в дни, недели и месяцы могут возникать судороги с потерей сознания или без этого. Такие приступы начинаются с боли в животе, вслед за которыми развивается тоническая ригидность тела с запрокидыванием головы и цианозом, что нередко путают с эпилептическим припадком. Судороги могут сопровождаться головной болью, рвотой, повышением ВЧД и отеком дисков зрительных нервов, т. е. признаками опухоли мозга.

У детей с длительной гипокальциемией зубы прорезываются поздно и имеют неправильную форму. Нарушается формирование зубной эмали, вследствие чего зубы оказываются чересчур мягкими. Кожа сухая и шершавая, а на ногтях рук и ног появляются горизонтальные полосы. Сопутствующий кандидоз кожи и слизистых оболочек обычно предшествует развитию гипопаратиреоза; инфекция чаще всего поражает ногти, слизистую оболочку полости рта и углы губ, реже — кожу.

Прямое следствие длительного гипопаратиреоза — катаракта. Иногда наблюдаются и другие поражение глаз (например, кератоконъюнктивит), которые имеют аутоиммунную природу. Гипопаратиреоз может сопровождаться также надпочечниковой недостаточностью, хроническим лимфоци-

тарным тиреоидитом, болезнью Аддисона—Бирмера, гнездной или тотальной алопецией, гепатитом и первичной недостаточностью половых желез.

Без своевременного лечения нарушения физического и умственного развития становятся необратимыми.

Лабораторные исследования

Регистрируются низкий уровень кальция (5–7 мг%) и высокое содержание фосфора (7–12 мг%) в сыворотке крови. Концентрация ионизированного кальция в крови (составляющая примерно 45% общей его концентрации и точнее отражающая состояние кальциевого обмена) также снижена. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови нормальная или снижена. Обычно отмечается низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но у некоторых детей с тяжелой гипокальциемией он может и возрасти. Содержание магния остается нормальным, но при гипокальциемии его всегда следует определять. При иммунометрическом определении ПТГ обнаруживается низкий его уровень. Введение синтетического фрагмента (1–34) человеческого ПТГ (терипаратида ацетата) приводит к повышению содержания цАМФ и фосфата в моче. Это позволяет отличить гипопаратиреоз от псевдогипопаратиреоза. Появление высокочувствительных методов определения ПТГ сделало данную диагностическую пробу необязательной. Рентгенография костей иногда обнаруживает повышенную плотность метафизов, характерную для отравления тяжелыми металлами, или твердой пластики костей. При рентгенографии или КТ черепа находят кальцификацию базальных ганглиев. На ЭКГ — удлинение интервала Q–T, исчезающее после коррекции гипокальциемии. На ЭЭГ — распространенная медленная активность. В отсутствие необратимого повреждения мозга или сопутствующей эпилепсии волновая активность приходит в норму через несколько недель после нормализации уровня кальция. При одновременной надпочечниковой недостаточности содержание кальция в сыворотке крови может и не снижаться, но на фоне лечения этой недостаточности проявляется гипокальциемия.

Лечение

Экстренные меры при тетании у новорожденных включают внутривенное введение 5–10 мл 10% глю-

коната кальция со скоростью 0,5–1,0 мл/мин под контролем ЧСС. Дополнительно назначают кальцитриол. Начальная доза составляет 0,25 мкг/сут, поддерживающая — 0,01–0,1 мкг/кг/сут (максимально 1–2 мкг/сут). Кальцитриол быстро исчезает из крови, и его следует вводить дробно, в двух равных дозах. Преимущество кальцитриола заключается в быстром проявлении эффекта (на 1–4-е сутки) и быстром исчезновении гиперкальциемии при отмене препарата в случае его передозировки (уровень кальция начинает снижаться на 3–4-е сутки). В настоящее время существуют растворы кальцитриола (1 мг/мл) для введения внутрь (фирмы Roche Pharmaceuticals).

По достижении нормокальциемии можно продолжать лечение эргокальциферолом, поскольку он гораздо дешевле кальцитриола. Обычная доза для грудных детей и детей младшего возраста — 0,1–0,5 мг/сут. 1 мг эргокальциферола (витамина D_2) обладает биологической активностью 40 000 МЕ. В более позднем возрасте требуется вводить 1,25–2,5 мг (50 000–100 000 МЕ) 1 раз в сутки. Эргокальциферол действует медленно, и гиперкальциемия после его отмены в случае передозировки сохраняется гораздо дольше. Его главное преимущество — низкая стоимость.

Необходимо вводить больному достаточное количество кальция. Можно назначать кальциевые добавки в виде глюконата или глюбионата (Neo-Calglucon) в количестве, эквивалентном 800 мг элементарного кальция, в сутки, но это редко бывает нужно. В диете следует ограничить продукты с большим содержанием фосфора (молоко, яйца, сыр).

На ранних этапах лечения следует часто определять уровень кальция в сыворотке крови, чтобы оценить необходимость применения кальцитриола или эргокальциферола. При развитии гиперкальциемии лечение прекращают, возобновляя его в меньших дозах после нормализации уровня кальция. Если гипокальциемия сохраняется долго, рассчитывать на устранение повреждений мозга и зубов не приходится. Пигментация, снижение АД или потеря массы тела указывают на первичную надпочечниковую недостаточность, которая требует специального лечения. У больных с аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальциурией при лечении препаратами витамина D может развиваться нефрокальциноз с нарушением функции почек.

Дифференциальная диагностика

При необъяснимой гипокальциемии следует думать о дефиците магния в сыворотке крови (ниже 1,5 мг%, или 1,2 мэкв/л). Описано около 50 случаев *семейной гипомagneмии с вторичной гипокальциемией*. У большинства этих больных в возрасте 2–6 нед. развивались тетания и судороги. Введение кальция в таких случаях не улучшает состояния детей, но введение магния быстро нормализует уровень магния и кальция. Для поддержания нормального уровня магния необходимо назначать его внутрь. Различают две генетические формы этого заболевания. Одна, обусловленная аутосомно-рецессивным наследованием дефектного гена, расположенного на хромосоме 9, характеризуется нарушением всасывания магния. При другой форме, которая наследуется аутосомно-доминантно, а дефектный ген расположен на хромосоме 11q23, наблюдается потеря магния с мочой.

Гипомagneмия встречается также при синдромах нарушения всасывания, например при гранулематозном колите и муковисцидозе. Стеаторея и низкий уровень магния могут также сопутствовать аутоиммунному полигландулярному синдрому типа I и гипопаратиреозу. Аминогликозиды снижают уровень магния в крови, увеличивая его потери с мочой.

Механизм развития гипокальциемии при низком уровне магния остается неясным. Имеются данные, что гипомagneмия нарушает секрецию ПТГ и снижает чувствительность тканей к этому гормону. Однако не исключены и другие механизмы.

К гипокальциемии и тетании приводит и *отравление неорганическим фосфором*. У детей, которые получают большое количество неорганического фосфата в виде слабительных средств или растворов фосфата натрия в клизмах, остро развивается тетания, уровень кальция падает ниже 5 мг%, а содержание фосфата резко повышается. Внутривенное введение кальция быстро ликвидирует возникающие симптомы. Механизм развития гипокальциемии в таких случаях неясен (см. п. 113.9).

Гипокальциемия наблюдается и в ходе лечения *острого лимфобластного лейкоза*. Обычно она сопровождается гиперфосфатемией вследствие ускоренного разрушения лимфобластов.

Симптомы гипокальциемии эпизодически возникают также при *синдроме Кенни–Каффи*, кото-

рый характеризуется стенозом полостей трубчатых костей, низкорослостью, задержкой закрытия родничков, отставанием костного возраста и близорукостью. Уровень ПТГ снижен, диагностируется идиопатический гипопаратиреоз. Описаны случаи как аутосомно-доминантного, так и аутосомно-рецессивного наследования этого синдрома. В основе нарушения структуры микротрубочек в пораженных клетках лежат мутации гена *TBC1*, расположенного на хромосоме 1q43–44.

Глава 162

Псевдогипопаратиреоз (наследственная остеодистрофия Олбрайта)

При псевдогипопаратиреозе, в отличие от истинного гипопаратиреоза, паращитовидные железы нормальны или гиперплазированы и сохраняют способность к синтезу и секреции ПТГ. Уровень иммунореактивного ПТГ в сыворотке крови у больных с гипокальциемией повышен и может оставаться таковым даже после нормализации содержания кальция. Ни эндогенный, ни вводимый ПТГ не повышает концентрации кальция в крови и не снижает уровня фосфата. Фенотип заболевания и биохимические сдвиги различаются в зависимости от генетических дефектов в системе рецептор ПТГ — аденилатциклаза.

Тип IA. К этому типу относятся большинство больных с псевдогипопаратиреозом. В его основе лежит дефект гена α -субъединицы стимуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G_s\alpha$). После взаимодействия ПТГ со своими рецепторами на поверхности клеток этот белок необходим для активации образования цАМФ. Документированы различные мутации гена $G_s\alpha$, расположенного на хромосоме 20q13.2. Дефицит субъединицы $G_s\alpha$ представляет собой генерализованный клеточный дефект, обуславливающий сочетание псевдогипопаратиреоза типа IA с другими эндокринными нарушениями. Такой дефект наследуется как аутосомно-доминантный признак, а редкость его передачи от отца к сыну относят на счет сниженной фертильности мужчин.

Основной жалобой при первом обращении к врачу является тетания. Больные дети выглядят коренастыми и круглолицыми; обычно наблюдается низкорослость и брахидактилия с ямочками на тыльной стороне кистей рук. Реже всего поражается II пястная кость, вследствие чего указательный палец бывает длиннее среднего. Возможны и другие нарушения скелета, такие как укорочение и расширение пальцевых фаланг, искривление, экзостозы и утолщение костей свода черепа. В подкожной клетчатке часто находят отложения кальция и участки окостенения. При поздней диагностике обнаруживается умеренная умственная отсталость, кальцификация базальных ганглиев и катаракта.

У некоторых больных с типичными анатомическими признаками псевдогипопаратиреоза и сниженной активностью белка $G_s\alpha$ уровень кальция и фосфора в сыворотке крови нормальный, но содержание ПТГ значительно повышено. В таких случаях диагностируют *псевдопсевдогипопаратиреоз*. С возрастом у этих больных часто все же развивается гипокальциемия. В одной и той же семье встречаются больные как с обычным псевдогипопаратиреозом, так и псевдопсевдогипопаратиреозом, причем мутации белка $G_s\alpha$ у них одинаковы. Факторы, определяющие появление клинически явной гипокальциемии лишь у небольшого числа больных, неизвестны. Некоторые данные позволяют предполагать, что в случае псевдопсевдогипопаратиреоза мутации $G_s\alpha$ наследуются по отцовской линии, а в случае заболевания типа IA — по материнской. Геномный импринтинг может быть тканеспецифическим.

При мутациях белка $G_s\alpha$ кроме резистентности к ПТГ возможно снижение чувствительности и других связанных с G-белком рецепторов (например, рецептора ТТГ, гонадотропинов, глюкагона), что приводит к соответствующим биохимическим нарушениям. Клинический гипотиреоз развивается редко, но базальный уровень ТТГ и его реакция на тиролиберин повышены. Известны случаи, когда псевдогипопаратиреоз типа IA у грудных детей выявлялся при обнаружении повышенного уровня T_4 и ТТГ в ходе массового обследования на врожденный гипотиреоз. У взрослых часто нарушена функция половых желез: отсутствуют вторичные половые признаки, отмечаются аменорея, олигоменорея и бесплодие. В основе любого из этих нарушений может лежать недостаточный синтез

цАМФ вследствие дефекта $G_s\alpha$, но неясно, почему в таких случаях гораздо реже снижается чувствительность к другим гормонам (например, к АКТГ и вазопрессину), рецепторы которых также связаны с G-белком.

Уровень кальция в сыворотке крови снижен, а фосфора и щелочной фосфатазы — повышен. Диагноз подтверждается резким ослаблением реакции фосфата и цАМФ мочи на внутривенное введение синтетического фрагмента (1–34) человеческого ПТГ (терипаратида ацетата), но в США это вещество больше не производится. Окончательный диагноз требует выявления мутации гена G-белка.

Тип IA с преждевременным половым развитием. Описано 2 случая псевдогипопаратиреоза у мальчиков с ложным преждевременным половым развитием (см. п. 152.6). В обоих случаях обнаружена температурозависимая мутация гена G_s -белка: при нормальной температуре тела (37 °C) этот белок распадался, что и обуславливало проявления псевдогипопаратиреоза, но в яичках, где температура ниже (33 °C), мутация приводила к конститутивной активации рецептора ЛГ и преждевременному половому развитию.

Тип IB. В этих случаях активность G-белка и фенотип больных остаются нормальными. Обнаруживается тканеспецифическая резистентность к ПТГ, но не к другим гормонам. Уровень кальция, фосфора и иммунореактивного ПТГ в сыворотке крови такой же, как при псевдогипопаратиреозе типа IA. Не возрастает и уровень цАМФ после введения ПТГ. Содержание биологически активного ПТГ не повышено. В основе заболевания лежит наследование только от отца изодисомии хромосомы 20q с метилированным геном *GNAS1*. Наряду с отсутствием материнского гена *GNAS1*, это обуславливает резистентность проксимальных почечных канальцев к ПТГ и нарушение обмена неорганических ионов.

Тип II. Псевдогипопаратиреоз этого типа выявлен всего в нескольких случаях. Он отличается от заболевания типа I повышенной экскрецией цАМФ с мочой (базальной и после стимуляции ПТГ) в отсутствие гиперфосфатурии. Фенотип больных нормальный, но регистрируется гипокальциемия. Дефект, по-видимому, имеет место после образования цАМФ, поскольку, несмотря на сохранение активации цАМФ, клетка не отвечает на гормональный сигнал.

Глава 163

Гиперпаратиреоз

Причиной избыточной секреции ПТГ может быть первичная патология паращитовидных желез, например аденома или гиперплазия (*первичный гиперпаратиреоз*), но чаще это обусловлено компенсаторной реакцией паращитовидных желез на гипокальциемию различного генеза (*вторичный гиперпаратиреоз*).

При рахите, связанном с дефицитом витамина D, и синдромах нарушения всасывания повышенная активность паращитовидных желез может предотвращать развитие гипокальциемии и тетании, несмотря на сниженное всасывание кальция. При псевдогипопаратиреозе секреция ПТГ возрастает потому, что мутация гена C_{α} препятствует реакции клеток на этот гормон. На ранних стадиях ХПН развивается гиперфосфатемия с одновременным снижением уровня кальция, что приводит к повышению секреции ПТГ. При прогрессировании ХПН снижение образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ усугубляет гипокальциемию, что еще больше стимулирует секрецию ПТГ. При достаточно сильной и длительной стимуляции паращитовидных желез повышенная секреция ПТГ иногда сохраняется многие месяцы и годы даже после пересадки почки и нормализации кальциемии.

Этиология. В детском возрасте гиперпаратиреоз встречается редко и его причиной обычно служит доброкачественная аденома одной из паращитовидных желез. Заболевание проявляется, как правило, у детей старше 10 лет. Известны семьи, члены которых страдают гиперпаратиреозом, наследуемым аутосомно-доминантным путем. Большинство больных — взрослые, но примерно в $1/3$ таких семей болезнь проявляется и у детей. Иногда гиперпаратиреоз протекает бессимптомно и обнаруживается лишь при тщательном обследовании; в других случаях он представляет собой один из компонентов *синдрома МЭН* или *синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти*.

Описано примерно 50 случаев *тяжелого неонатального гиперпаратиреоза*, симптомы которого (анорексия, раздражительность, сонливость, запор и задержка развития) возникали у ребенка вскоре после рождения. На рентгенограммах обнаруживались субпериостальная резорбция костей, остео-

пороз и патологические переломы. Симптомы могли быть легкими и исчезать без лечения, но в тяжелых случаях оказывались смертельными. При гистологическом исследовании находили диффузную гиперплазию паращитовидных желез. В ряде семей больными оказывались родные братья или сестры, в некоторых случаях установлен близкородственный брак родителей. Большинство больных детей были из семей с клиническими и биохимическими признаками *семейной гипокальциурической гиперкальциемии*. Дети с тяжелым неонатальным гиперпаратиреозом были как гомо-, так и гетерозиготами по мутации гена кальциевого рецептора, но у большинства больных с одной копией мутантного гена имелась аутосомно-доминантная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.

МЭН типа I представляет собой аутосомно-доминантный синдром, для которого характерна гипер- или неоплазия эндокринной части поджелудочной железы (с повышенной секрецией гастрина, инсулина, панкреатического полипептида и, иногда, глюкагона), передней доли гипофиза (обычно с повышенной секрецией пролактина) и паращитовидных желез. В большинстве случаев первым проявляется именно гиперпаратиреоз. К 50-летнему возрасту он развивается практически у всех больных с этим синдромом, но у детей моложе 18 лет наблюдается редко. Раньше при выявлении одного случая заболевания в семье приходилось в течение многих лет периодически обследовать всех ее членов, чтобы не пропустить других случаев заболевания. Теперь же анализ ДНК дает возможность с 99%-й точностью выявлять носителей дефектного гена уже при рождении, что позволяет отказаться от программ биохимических исследований.

Ген, дефект которого обуславливает синдром МЭН типа I, расположен на хромосоме 11q13. Он, по-видимому, играет роль гена-супрессора и инактивируется в соответствии с двухударной гипотезой канцерогенеза. Первая мутация (в зародышевой линии клеток) рецессивна и не приводит к возникновению опухоли. Опухоль возникает лишь после второй (соматической) мутации, инактивирующей оставшийся аллель.

Гиперпаратиреоз с опухолью челюсти — аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся аденомами паращитовидных желез и фиброзно-костными опухолями челюстей. Иногда наблюдается также поликистоз, ангиомиолипома почек или нефробластома (опухоль Вильмса). Этот синдром

обычно проявляется у взрослых, но описаны случаи его развития даже в 10-летнем возрасте.

Гиперпаратиреоз встречается и при *синдроме МЭН типа II* (см. п. 159.2).

В нескольких случаях, когда мать страдала гипопаратиреозом (идиопатическим или хирургическим) или псевдогипопаратиреозом, у новорожденного отмечался *транзиторный гиперпаратиреоз*. Во всех этих случаях заболевание у матери оставалось либо нераспознанным, либо она во время беременности получала недостаточное лечение. Плод во внутриутробном периоде подвергался воздействию гипокальциемии, что и приводило к гиперплазии его паращитовидных желез. У новорожденных в таких случаях поражались в основном кости; выздоровление наблюдалось к 4–7-месячному возрасту.

Клинические проявления. Какова бы ни была причина гиперкальциемии, она в любом возрасте проявляется мышечной слабостью, анорексией, тошнотой, рвотой, запором, полидипсией, полиурией, потерей массы тела и лихорадкой. При гиперкальциемии достаточной длительности кальций может откладываться в паренхиме почек (нефрокальциноз), нарушая их функцию. Иногда в почках образуются камни, вызывающие почечную колику и гематурию. Костные нарушения сопровождаются болью в спине, нарушением походки, вальгусной деформацией коленных суставов, переломами и опухолями. Компрессионные переломы позвонков приводят к уменьшению роста больного, лишая его способности вставать. Исследование сыворотки крови в автоматическом анализаторе, который определяет и концентрацию кальция, позволяет выявлять и бессимптомные случаи заболевания.

Жалобы на сильную боль в животе связаны с развитием острого панкреатита. При уровне кальция в сыворотке крови выше 15 мг% может возникнуть гиперкальциемический криз, приводящий к олигурии, азотемии, ступору и коме. Дети часто отстают в развитии, у них портится аппетит, развивается мышечная гипотония. Длительная гиперкальциемия приводит к умственной отсталости, появлению судорог и катарактам (слепоте).

Лабораторные исследования. Концентрация кальция в сыворотке крови повышена. У 39 из 45 детей с аденомами паращитовидных желез она превышала 12 мг%. У детей с гиперплазией этих желез гиперкальциемия выражена в большей степени: концентрация кальция нередко превышает 15–20 мг% и может достигать 30 мг%. Содержание

ионизированного кальция нередко повышено даже в тех случаях, когда общий его уровень в сыворотке крови находится на верхней границе нормы или лишь слегка превышает ее. Содержание фосфора в крови снижено примерно до 3 мг% и менее; на низком уровне находится и концентрация магния. Удельный вес мочи может быть низким, а концентрация в сыворотке небелкового азота и мочевой кислоты может быть повышенной. У больных с аденомами паращитовидных желез и поражением костей уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышен, но у детей с гиперплазией этих желез, несмотря на обширные поражения костей, содержание фосфатазы может оставаться нормальным.

Концентрация ПТГ в сыворотке крови, определяемая с помощью антител к С-концевому фрагменту гормона, повышена, особенно по отношению к уровню кальция. Результаты, получаемые в разных лабораториях, могут не совпадать и зависят от используемых антител. Уровень кальцитонина не меняется. Острая гиперкальциемия стимулирует секрецию кальцитонина, но при хронической форме этого не наблюдается.

Наиболее постоянный и характерный рентгенологический признак — резорбция субпериостального слоя костей, которая особенно заметна по краям фаланг пальцев на руках. Кости черепа вследствие очагового разрежения приобретают ячеистый или гранулярный вид; плотная пластинка может отсутствовать. В далеко зашедших случаях разрежение становится более распространенным, в костях появляются кисты и опухоли, наблюдаются переломы и деформации. Примерно у 10% больных имеются рентгенологические признаки рахита. Иногда выявляются камни в почках или нефрокальциноз.

Дифференциальная диагностика. От гиперпаратиреоза следует отличать гиперкальциемия, вызванную другими причинами, но сопровождающуюся сходной клинической картиной (бокс 163.1). Для первичного гиперпаратиреоза характерен низкий уровень фосфора в сыворотке крови и гиперкальциемия; диагностическое значение имеет также повышенный уровень ПТГ. При гиперкальциемии любого другого генеза, за исключением гиперпаратиреоза и семейной гипокальциурической гиперкальциемии, содержание ПТГ снижено. У больных с гиперкальциемией, связанной с другими причинами, фармакологические дозы кортикостероидов

нормализуют уровень кальция в сыворотке крови, но при гиперпаратиреозе кортикостероиды, как правило, неэффективны.

◆ **Бокс 163.1.** Причины гиперкальциемии

Избыток ПТГ

Первичный гиперпаратиреоз

- Аденома
 - Спорадическая
 - Аутосомно-доминантное наследование
 - Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти
- Гиперплазия или аденома
 - МЭН типа I
 - мутация гена *MEN1* (11q13)
 - Неонатальная гиперплазия паращитовидных желез
 - инактивирующая мутация гена кальциевого рецептора
 - вследствие гипопаратиреоза у матери
- Эктопическая продукция ПТГ
 - Злокачественные опухоли неэндокринных органов

Избыток ПТГ-подобного пептида

Злокачественные опухоли неэндокринных органов

Доброкачественная гипертрофия молочных желез

Инактивирующая мутация кальциевого рецептора

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия у гетерозигот

Тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз

Активирующая мутация рецептора ПТГ/ПТГ-подобного пептида

Аутосомно-доминантное наследование

- Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена

Инактивирующая мутация рецептора ПТГ/ПТГ-подобного пептида

Аутосомно-рецессивное наследование

- Хондродисплазия Бломстренда

Избыток витамина D

Ятрогенный

Эктопическая продукция

- Саркоидоз, туберкулез, гранулематозные заболевания, некроз подкожной жировой клетчатки

Избыточное обогащение молока витамином D

Неизвестная причина

Синдром Вильямса (делеция 7q11.23)

Прочие

Гипофосфатазия

- Мутация гена гканенеспецифической щелочной фосфатазы

Длительная обездвиженность

Тиреотоксикоз

Гипервитаминоз А

Лейкоз

Лечение. Во всех случаях показана эксплоративная операция. Необходимо тщательное исследование всех паращитовидных желез. При обнаружении аденомы ее удаляют. Рак у детей выявлен в очень небольшом количестве случаев. Большинству новорожденных с тяжелой гиперкальциемией требуется тотальная паратиреоидэктомия; при менее тяжелой гиперкальциемии возможна спонтанная ремиссия. Кусочек удаленной паращитовидной железы можно подсадить под кожу предплечья. У 4 грудных детей, оперированных таким образом, нормокальциемия сохранялась без всякого дополнительного лечения, но отдаленные результаты пока не описаны. После операции необходимо тщательно следить за больными, поскольку у них может развиваться гипокальциемия и тетания, требующая внутривенного введения глюконата кальция в течение нескольких дней. Затем уровень кальция в сыворотке крови постепенно нормализуется. На протяжении нескольких месяцев после операции следует соблюдать диету с высоким содержанием кальция и фосфора.

На смену артериографии и селективному отбору проб венозной крови с радиоиммунным определением ПТГ, которые применялись с целью предоперационной локализации процесса и выяснения его природы (опухоль или гиперплазия), пришли лучевые методы. У взрослых больных КТ, УЗИ в режиме реального времени и цифровая скинтиграфия с изонитрилом/⁹⁹Tc-пертехнетатом, проводимые порознь или в сочетании, позволяют диагностировать заболевание в 50–90% случаев. Хирург, обладающий опытом операций на паращитовидных железах, редко нуждается в результатах такого рода исследований, но при сохранении или рецидиве гиперпаратиреоза они полезны.

Прогноз. При ранней диагностике и хирургическом лечении прогноз хороший, но при обширных поражениях костей их деформации могут остаться на всю жизнь. Родственники больного должны подвергаться соответствующему обследованию.

Другие причины гиперкальциемии

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (семейная доброкачественная гиперкальциемия). Это заболевание обычно протекает бессимптомно, и гиперкальциемия обнаруживается случайно при обследовании больных по поводу других жалоб. Паращитовидные железы не изменены, уровень ПТГ, несмотря на гиперкальциемию, остается в нормальных пределах, а субтотальная

паратиреоидэктомия не нормализует концентрацию кальция. Уровень магния в крови находится на верхней границе нормы или слегка повышен. Несмотря на гиперкальциемию, отношение кальция к креатинину в моче снижено. Заболевание наследуется аугосомно-доминантно, и в его основе лежит мутация гена, расположенного на хромосоме 3q2. Пенетрантность достигает 100%. Диагноз можно установить уже в раннем детстве по результатам определения концентрации кальция в крови и моче. Важно обследовать других членов семьи больного, что позволяет избежать ненужной операции на паращитовидных железах. Гипокальциурическая гиперкальциемия обусловлена инактивирующими мутациями гена кальциевого рецептора. Этот сопряженный с G-белком рецептор, присутствующий в паращитовидных железах и почках, реагирует на содержание свободного кальция в крови и при гипокальциемии передает сигнал к увеличению внеклеточной его концентрации, регулируя тем самым его уровень в сыворотке крови. Инактивирующие мутации гена повышают порог возбуждения кальциевого рецептора, в результате чего у гетерозигот развивается легкая или умеренная гиперкальциемия.

Гранулематозные заболевания. Гиперкальциемия наблюдается у 30–50% детей с саркоидозом и реже у больных туберкулезом. Уровень ПТГ в таких случаях снижен, а концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ повышена. Источником эктопической продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ служат макрофаги, активируемые ИНФ- α , который высвобождают Т-лимфоциты, в избытке присутствующие в гранулемах. В отличие от почечных канальцев, 1α -гидроксилаза в макрофагах не участвует в гомеостатической регуляции внеклеточного уровня кальция. Прием преднизона внутрь (2 мг/кг/сут) нормализует содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови и устраняет гиперкальциемию.

Паранеопластическая гиперкальциемия. Гиперкальциемия нередко сопровождается различными солидными опухолями у больных зрелого возраста, но у детей это наблюдается гораздо реже. Случаи гиперкальциемии у грудных детей описаны при злокачественных опухолях почек, врожденной мезобластной нефроме, нейробластоме, медуллобластоме, лейкозе, лимфосаркоме Беркитта, дисгерминоме и рабдомиосаркоме. Уровень ПТГ в крови в таких случаях обычно остается в норме. Причиной паранеопластической гиперкальциемии чаще

всего служит возрастание уровня ПТГ-подобного пептида. В отдельных случаях наблюдалась эктопическая продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или ПТГ самой опухолью.

Прочие причины гиперкальциемии. Гиперкальциемия иногда наблюдается у грудных детей при *некрозе подкожной жировой клетчатки*. Уровень ПТГ в таких случаях остается нормальным. У одного ребенка было повышено содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а при биопсии кожи обнаруживалась гранулематозная инфильтрация. Вероятно, гиперкальциемия в данном случае имела тот же механизм, что и при других гранулематозных заболеваниях. У другого больного уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ оказался нормальным, но концентрация ПТГ была снижена, т. е. гиперкальциемия не была связана с ПТГ. Преднизон снижал концентрацию кальция в сыворотке крови.

Легкая или умеренная гиперкальциемия обычно сопровождается *гипофосфатазией*, особенно ее тяжелую форму, которая наблюдается у грудных детей (см. т. 2, гл. 104). Уровень фосфора в крови при этом не меняется, но активность щелочной фосфатазы несколько снижается. На рентгенограммах видны изменения костей, как при рахите. В моче повышено содержание фосфоэтанолamina, неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата — субстратов *тканенеспецифической* (печень, кости, почки) *щелочной фосфатазы*. При этом аутосомно-рецессивном заболевании обнаружены миссенс-мутации гена тканенеспецифической щелочной фосфатазы, приводящие к инактивации фермента.

При *идиопатической гиперкальциемии грудного возраста* ребенок на первом году жизни плохо развивается, но затем его состояние нормализуется и гиперкальциемия спонтанно исчезает. Уровень фосфора и ПТГ в сыворотке крови нормальный. Гиперкальциемия связана с усиленным всасыванием кальция. В патогенезе этого состояния может играть роль витамин D, хотя описаны случаи не только с повышенным, но и нормальным содержанием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Однако и годы спустя после нормализации уровня кальция сохраняется усиленный ответ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на введение ПТГ. Ответ кальцитонина на внутривенное введение кальция снижен.

Гиперкальциемия в грудном возрасте наблюдается и у 10% больных с *синдромом Вильямса*. Характерны трудности с кормлением, замедление роста, кукольное лицо и патология почечных сосудов.

Сниженный IQ (50–70 баллов) парадоксально сопровождается количественным и качественным увеличением словарного запаса, слуховой памяти и языкового общения с окружающими. У 90% больных находят микроделецию хромосомы 7q11.23, включающую один из аллелей гена эластин, что, вероятно, лежит в основе сосудистых нарушений. Окончательный диагноз может быть установлен специфическим методом FISH. Гиперкальциемия и симптомы со стороны ЦНС обусловлены, по-видимому, делецией соседних генов. Раннее введение преднизона или кальцитонина устраняет гиперкальциемию.

Описаны случаи гиперкальциемии вследствие гипервитаминоза D, связанного с потреблением молока, обогащенного этим витамином. Лучшим показателем гипервитаминоза служит уровень 25(OH)D в сыворотке, поскольку 1,25(OH)₂D быстрее исчезает из крови.

К гиперкальциемии, а иногда и к нарушению почечной функции, артериальной гипертонии и энцефалопатии приводит длительная обездвиженность. Риск такой гиперкальциемии существует у детей с гипофосфатемическим рахитом, перенесших хирургическую операцию с последующей длительной иммобилизацией. В этих случаях следует ограничивать или отменять прием витамина D.

Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена, — редкое генетическое заболевание, характеризующееся низкорослостью с короткими конечностями и тяжелой, но бессимптомной гиперкальциемией (см. т. 1, гл. 102). Уровень ПТГ и ПТГ-подобного пептида в сыворотке крови ниже определяемого. У больных обнаруживается активирующая мутация гена рецептора ПТГ/ПТГ-подобного пептида, что и лежит в основе нарушений обмена кальция и ростовой пластинки.

ЛИТЕРАТУРА

Aaltonen J., Björnsen P., Su Lee Y. et al. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17: 399.

Ahonen P., Myllärniemi S., Sipilä I. et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829.

Bassett J. H., Forbes S. A., Thakker R. V. et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 232.

Brown E. M., Pollak M., Hebert S. C. et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors (review). *N Engl J Med* 1995; 333: 234.

Burgess J. R., Shepherd J. J., Greenaway T. M. et al. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type I (MEN 1): Clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2642.

Clapman D. S. Why testicles are cool. *Nature* 1994; 371: 109.

Cook J. S., Stone M. S., Hansen J. R. Hypercalcemia in association with subcutaneous fat necrosis of the newborn: Studies of calcium-regulating hormones. *Pediatrics* 1992; 90: 93.

Cooper L., Wertheimer J., Levey R. et al. Severe primary hyperparathyroidism in a neonate with two hypercalcemic parents: Management with parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Pediatrics* 1986; 78: 263.

Damiani D., Agnoor C. H., Bueno V. S. et al. Primary hyperparathyroidism in children: Patient report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 83.

Ewart A. K., Morris C. A., Atkinson D. et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11.

Fedde K. N., Michell M. P., Whyte M. P. et al. Aberrant properties of alkaline phosphatase in patients with clinical expressivity in severe forms of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2587.

Gillis D., Hirsch H. J., Peylan-Ramu N. et al. Parathyroid adenoma after radiation in an 8-year old boy. *J Pediatr* 1998; 132: 892.

Hobbs M. R., Pole A. R., Pidissirng G. N. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: The HRPT2 locus is within a 0.7-cm region on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 518.

Iiri T., Herzmark P., Nakimoto J. M. et al. Rapid GDP release from Gs α in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994; 371: 164.

Irvin G. L., Carneiro D. M. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000; 284: 934–36.

Jacobus C. H., Holick M. F., Shao G. et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992; 326: 1173.

Jobert A. S., Zhang P., Couvineau A. et al. Absence of functional receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Invest* 1998; 102: 34.

Kahn K. T., Uma R., Farag T. I. et al. Kenny-Caffey syndrome in six Bedouin sibships: Autosomal recessive inheritance is confirmed. *Am J Med Genet* 1997; 69: 126.

Key L. L., Thorne M., Pitzer B. et al. Management of neonatal hyperparathyroidism with parathyroidectomy and autotransplantation. *J Pediatr* 1990; 116: 923.

- Kovacs C. S., Kronenberg H. M.* Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832.
- Leavoy D. L., Twigg S. M., Robinson B. G.* et al. The practical management of multiple endocrine neoplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 273.
- Levitt M., Gessert C., Finberg L.* Inorganic phosphate (laxative) poisoning resulting in tetany in an infant. *J Pediatr* 1973; 82: 479.
- Li Y., Song Y.-H., Muir A.* et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium-sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996; 97: 910.
- Liu J., Litman D., Weinstein L. S.* et al. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. *J Clin Invest* 2000; 107: 793.
- Marx S. J.* Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863.
- McKay C., Furman W. L.* Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer* 1993; 12: 256.
- Meij I. C., Saar K., vanden Heuvel L. P. S.* et al. Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 180.
- Miric A., Vechio J. D., Levine M. A.* Heterogeneous mutations in the gene encoding the α -subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclase in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1560.
- Nagamine K., Peterson P., Shimizu N.* et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393.
- Nakamoto J. M., Sandstrom A. T., Van Dop C.* et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia from maternal but not paternal transmission of a Gs α gene mutation. *Am J Med Genet* 1998; 77: 261.
- Parvari R., Hershkovitz F., Grossman N.* et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 448.
- Pearce S. H.* Multiple endocrine neoplasia type I (MEN 1): Recent advances (commentary). *Clin Endocrinol* 1997; 47: 513.
- Pearce S. H., Williamson C., Thaker R. V.* et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115.
- Pollak M. R., Brown E. M., Wu Chou Y. H.* et al. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1992; 75: 1297.
- Pollak M. R., Wu Chou Y. H., Marx S. J.* et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism: Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994; 93: 1108.
- Ryan A. K., Goodship J. A., Wilson D. I.* et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 708.
- Sanjad S. A., Sakati N. A., Abu-Osba Y. K.* et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure and dysmorphic features. *Arch Dis Child* 1992; 66: 193.
- Schipani E., Langman C. B., Juppner H.* et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 708.
- Shalev H., Phillip M., Landau D.* et al. Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesaemia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 127.
- Tean B. T., Farnebo F., Larson C.* et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2114.
- Tengan C. H., Kiyomoto B. H., Moraes C. T.* et al. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 125.
- Thakker R. V.* Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet* 2001; 357: 974-6.
- Thomas B. R., Bennett J. D.* Symptomatic hypocalcemia and hypoparathyroidism in two infants of mothers with hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia. *J Perinatol* 1995; 15: 23.
- Toft A. D.* Surgery for primary hyperparathyroidism — sooner rather than later. *Lancet* 2000; 355: 1478-9.
- Trump D., Dixon P. H., Mumm S.* et al. Localization of X-linked idiopathic hypoparathyroidism to a 1.5 Mb region on Xq26-q27. *J Med Genet* 1998; 35: 905.
- Tyni T., Rapola J., Pihko H.* Hypoparathyroidism in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *J Pediatr* 1997; 131: 766.
- Van Esch H., Groenen P., Devriendt K.* et al. GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406: 419.
- Walder R. Y., Shalev H., Sheffield V. C.* et al. Familial hypomagnesaemia maps to chromosome 9q not to the X chromosome: Genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1491.
- Watanabe T., Bai M., Yasuda T.* et al. Familial hypoparathyroidism: Identification of a novel gain of function mutation in transmembrane domain 5 of the calcium sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2497.
- Weinstein L. S., Yu S.* The role of genomic imprinting of G α in the pathogenesis of Albright hereditary osteodystrophy. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 81.

Раздел 4

Заболевания надпочечников

Ленор С. Ливайн (Lenore S. Levine),
Перрин К. Уайт (Perrin C. White)

Глава 164

Физиология надпочечников

164.1. ГИСТОЛОГИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ

Надпочечники состоят из двух видов эндокринной ткани — мозгового и коркового вещества. Хромафинные клетки мозгового вещества имеют нейроэктодермальное происхождение, тогда как клетки коры — мезодермальное. Мезодермальные клетки участвуют также в развитии половых желез. Надпочечники и половые железы обладают рядом общих ферментов, необходимых для синтеза стероидов; врожденные дефекты стероидогенеза в одной ткани могут присутствовать и в другой.

В коре надпочечников различают три зоны: клубочковую (наружную, расположенную сразу под капсулой), пучковую (промежуточную) и сетчатую (внутреннюю, окружающую мозговое вещество). Самая крупная — пучковая зона, она занимает примерно $\frac{3}{4}$ всего объема коркового вещества. На долю клубочковой зоны приходится около 15% этого объема, а на долю сетчатой — примерно 10%. Для клеток клубочковой зоны характерны небольшие размеры, меньшее соотношение между объемами цитоплазмы и ядер, среднее количество липидных включений и меньшее число ядер с плотным хроматином, чем в клетках двух других зон. Клетки пучковой зоны крупные, и цитоплазма

занимает в них большее пространство, чем ядро. Обилие липидных включений придает цитоплазме пенный вид с большим числом вакуолей. Эти клетки располагаются в форме радиальных тяжей. Неравномерно расположенные клетки сетчатой зоны образуют между собой анастомозы. Соотношение цитоплазмы и ядра в них среднее, а количество липидных включений в плотной цитоплазме относительно мало.

В клубочковой зоне синтезируется альдостерон (наиболее активный природный минералокортикоид), в пучковой зоне — кортизол (наиболее активный природный глюкокортикоид), а в пучковой и сетчатой — надпочечниковые андрогены.

Мозговое вещество надпочечников состоит в основном из нейроэндокринных (хромафинных) и глиальных (поддерживающих) клеток. В нем присутствует также некоторое количество соединительной ткани и сосудистых клеток. Нейроэндокринные клетки имеют полиэдрическую форму и содержат обильную цитоплазму с мелкими бледно окрашивающимися ядрами. При электронной микроскопии в их цитоплазме обнаруживается множество секреторных гранул, в которых содержатся катехоламины. В глиальных клетках меньше цитоплазмы, а ядра более базофильны.

Закладка надпочечников у плода различима уже на 3–4-й неделе внутриутробного периода; она располагается сразу над развивающейся первичной почкой. На 5–6-й неделе клетки полового гребня превращаются в стероидогенные клетки половых желез и коры надпочечников. Первые мигрируют в каудальном направлении, вторые — в забрюшинное пространство. На 6–8-й неделе надпочечники

быстро увеличиваются. Клетки внутренней коры дифференцируются, образуя зародышевую зону, а наружный субкапсулярный ободок остается в виде дефинитивной зоны. В это время в закладку коры надпочечников проникают элементы симпатической нервной системы, которые дифференцируются в хромафинные клетки, синтезирующие и запаасающие катехоламины. Позднее в этих клетках появляется катехол-О-метилтрансфераза — фермент, превращающий норадреналин в адреналин. К концу 8-й недели внутриутробной жизни окруженные капсулой надпочечники вступают в контакт с верхними полюсами почек. В течение 9–12-й недели клетки зародышевой зоны активно вырабатывают стероиды. У 2-месячного плода надпочечники крупнее почек, но с 4-го месяца почки начинают быстро расти, становясь к концу 6-го месяца в 2 раза больше надпочечников. У доношенных новорожденных надпочечники по размеру в 3 раза меньше почек, общая масса обеих желез составляет 7–9 г. На долю внутренней зародышевой коры при рождении приходится примерно 80% массы железы, а на долю наружной («истинной») коры — 20%. В первые дни постнатальной жизни зародышевая кора начинает сокращаться и к месячному возрасту уменьшается в 2 раза. Относительно небольшое по объему мозговое вещество надпочечников, напротив, в первые 6 мес. после рождения увеличивается. У годовалого ребенка каждый из надпочечников весит меньше 1 г. Рост надпочечников продолжается, и у взрослых людей их общая масса достигает 8 г. Примерно к 3-летнему возрасту пучковая и клубочковая зоны полностью дифференцируются, однако сетчатая зона остается недостаточно дифференцированной вплоть до периода полового созревания.

Рост надпочечников на ранних стадиях внутриутробного развития не зависит от АКТГ, но с середины гестационного периода и до его окончания рост и созревание этих желез находятся под контролем АКТГ. Стадия внутриутробного развития, на которой формируется обратная связь между кортизолом и АКТГ, установлена недостаточно точно, но, как свидетельствует клинический опыт, уже в I триместре беременности система обратной связи между надпочечниками и гипофизом у плода функционирует нормально. К дополнительным факторам, принимающим участие в регуляции роста надпочечников и стероидогенеза у плода, относятся ХГ и ряд пептидных ростовых факторов, вырабатываемых плацентой и плодом.

Для развития надпочечников необходимы два фактора транскрипции: SF-1 и DAX-1. Первый участвует также в регуляции транскрипции ряда генов, кодирующих ферменты стероидогенеза. Ген SF-1 расположен на хромосоме 9q33, и его разрушение приводит к агенезии надпочечников и гонад, отсутствию гонадотропных клеток гипофиза и недоразвитию вентромедиального гипоталамуса. Мутации гена *DAX1*, расположенного на хромосоме Xp21, сопровождаются врожденной гипоплазией надпочечников и вторичным гипогонадизмом. DAX-1 также играет важную роль в регуляции стероидогенеза.

164.2. БИОСИНТЕЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ СТЕРОИДОВ

Исходным субстратом для биосинтеза всех стероидов служит холестерин (рис. 164.1). Хотя клетки коры надпочечников способны синтезировать холестерин из ацетата, 80% этого предшественника поставляют в надпочечники липопротеиды плазмы. Расположенные на клеточной поверхности специфические рецепторы ЛПНП связывают эти частицы, затем происходит их интернализация вместе с рецепторами (опосредованный рецепторами эндоцитоз). Холестерин в виде эфиров запасается в особых пузырьках. Под действием специфической гидролазы образуется свободный холестерин, который и используется для синтеза стероидных гормонов.

Скорость-лимитирующим этапом стероидогенеза является перенос холестерина через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий. В этом переносе участвует ряд белков, в том числе периферический бензодиазепиновый рецептор и белок острой регуляции стероидогенеза (StAR). Последний обладает очень коротким периодом полувыведения, и тропные факторы (например, АКТГ) быстро индуцируют его синтез. Именно StAR определяет быстрые (от минут до часов) изменения в скорости биосинтеза стероидных гормонов.

На внутренней мембране митохондрий от холестерина отщепляется боковая цепь и образуется прегненолон. Эта реакция катализируется 20,22-десмолазой (P450_{sc}, CYP11A1). Подобно другим ферментам цитохрома P450, этот фермент представляет собой мембранный гемопроtein с мо-

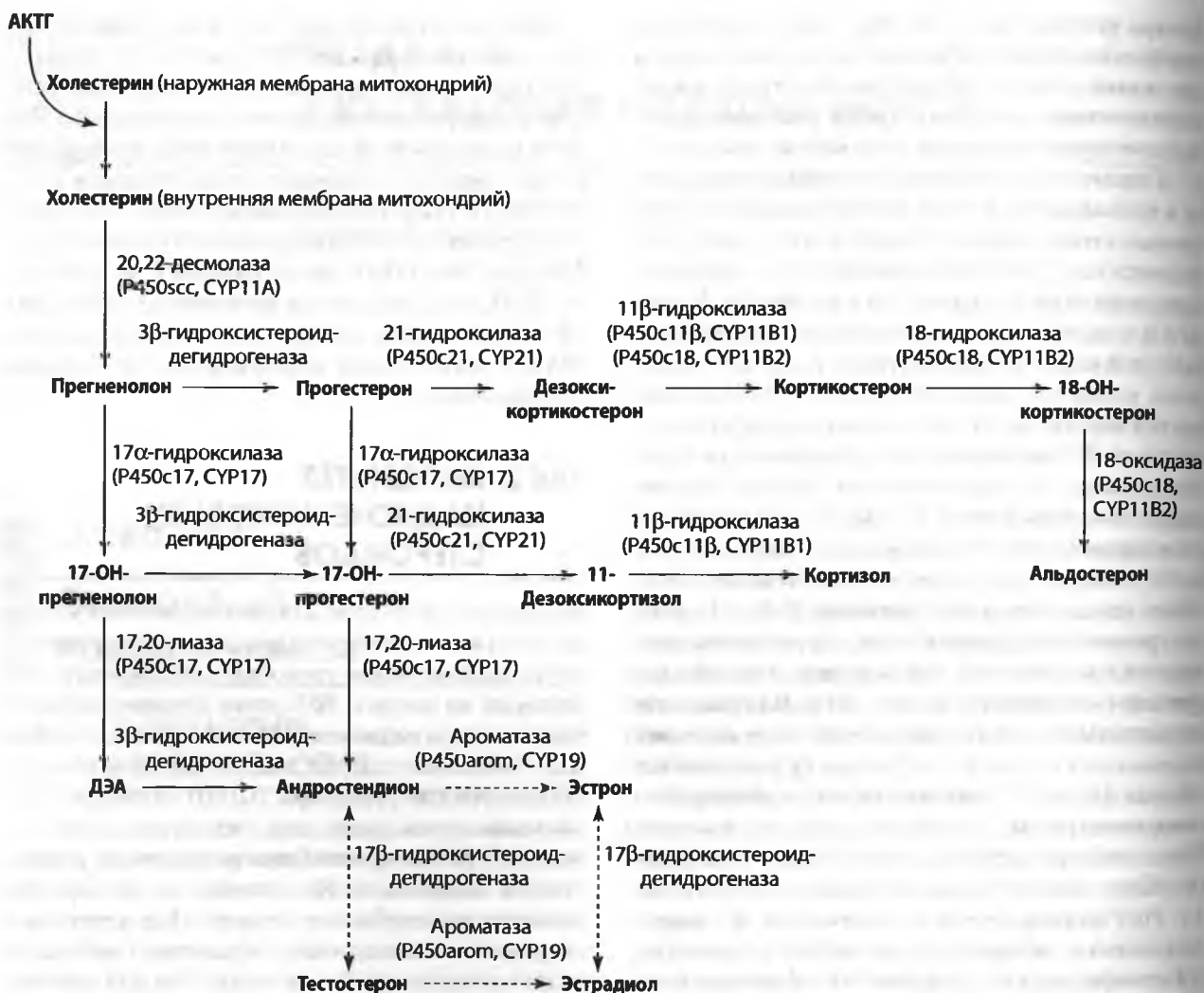


Рис. 164.1. Биосинтез стероидных гормонов. Указаны ферменты каждого этапа (в скобках — систематические наименования ферментов цитохрома P450). Пунктирные стрелки — реакции, протекающие в гонадах, а не в надпочечниках. P450_{c11β} — 11β-гидроксилаза пучковой зоны, катализирующая превращение дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. P450_{c18} клубочковой зоны обладает 11β-гидроксилазной, 18-гидроксилазной и 18-оксидазной активностью, необходимой для превращения дезоксикортикостерона в альдостерон

лекулярной массой около 50 кДа. На него поступают электроны от НАДФ-зависимой митохондриальной системы транспорта электронов, состоящей из двух дополнительных белков — аденодоксин-редуктазы (флавопротеид) и аденодоксина (небольшой белок, содержащий негемовое железо). Ферменты P450 используют электроны и O₂ для гидроксилирования субстрата и образования H₂O. В процессе отщепления боковой цепи холестерина последовательно происходят три окислительные реакции. Образующийся в результате прегненолон

диффундирует из митохондрий и поступает в эндоплазматический ретикулум. Последующие реакции в разных зонах коркового вещества надпочечников различны.

Клубочковая зона. В эндоплазматическом ретикулуме клеток этой зоны прегненолон превращается в прогестерон под действием 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, НАД⁺-зависимого фермента типа дегидрогеназы короткой цепи. Под действием 21-гидроксилазы стероидов, другого фермента цитохрома P450, прогестерон превращается в 11-де-

зоксикортикостерон. Как и все другие ферменты P450 эндоплазматического ретикулума, 3β -гидрокси-стероиддегидрогеназа использует систему транспорта электронов лишь с одним дополнительным белком — цитохром P450-редуктазой.

Дезоксикортикостерон затем вновь проникает в митохондрии, где под действием альдостеронсинтазы (еще одного фермента P450, структурно сходного с 20,22-десмолазой) превращается в альдостерон. Альдостеронсинтаза также осуществляет три последовательные окислительные реакции: 11β -гидроксилирование, 18-гидроксилирование и дальнейшее окисление C18-метильной группы в альдегид.

Пучковая зона. В эндоплазматическом ретикулуме клеток пучковой зоны прегненолон и прогестерон под действием 17α -гидроксилазы превращаются соответственно в 17 -гидроксиpregненолон и 17 -гидроксипрогестерон. В клубочковой зоне 17α -гидроксилаза не экспрессируется, поэтому 17 -гидроксилированные стероиды в этой зоне не образуются. В пучковой же зоне 17 -гидроксиpregненолон превращается в 17 -гидроксипрогестерон и 11-дезоксикортизол под действием тех же ферментов (3β -гидрокси-стероиддегидрогеназы и 21 -гидроксилазы), которые функционируют в клубочковой зоне. Поэтому наследственные дефекты этих ферментов сказываются на синтезе и альдостерона, и кортизола (см. гл. 166). Наконец, 11-дезоксикортизол вновь проникает в митохондрии, где под действием 11β -гидроксилазы превращается в кортизол. 11β -гидроксилаза сходна с альдостеронсинтазой, но обладает меньшей 18 -гидроксилазной активностью и полностью лишена 18 -оксидазной активности. Поэтому в нормальных условиях альдостерон в пучковой зоне не образуется.

Сетчатая зона. В этой зоне и, до некоторой степени, в пучковой 17 -гидроксилаза обладает дополнительной способностью расщеплять связь C17–C20, что превращает 17 -гидроксиpregненолон в ДЭА. Под действием 3β -гидрокси-стероиддегидрогеназы ДЭА превращается в андростендион, а последний в других тканях — в тестостерон и эстрогены.

Фетоплацентарный комплекс. В надпочечниках плода синтез стероидов протекает иначе, чем после рождения. Главным источником холестерина для синтеза стероидов в надпочечниках плода служит образующийся в печени холестерин ЛПНП. Активность 3β -гидрокси-стероиддегидрогеназы в над-

почечниках плода крайне низка, а сульфокиназы стероидов — высока. Поэтому главными стероидными продуктами надпочечников плода являются ДЭА и ДЭА-сульфат. В печени ДЭА-сульфат подвергается 16α -гидроксилированию, превращаясь в 16α -гидроксисульфат ДЭА. В плаценте, обладающей высокой стероидсульфатазной активностью, из ДЭА и его сульфата образуется эстрон и эстрадиол, а из 16α -гидрокси-соединения — эстриол. Для синтеза эстронов и эстрадиола плацента в равной степени использует предшественники из крови матери и плода; предшественники же эстриола поступают почти исключительно от плода. Надпочечники плода вырабатывают не только субстраты для синтеза эстрогенов в плаценте, но и значительные количества кортизола, который под действием 11β -гидрокси-стероиддегидрогеназы превращается в кортизон. К концу внутриутробного периода концентрация кортизола в крови плода возрастает за счет усиления его секреции и меньшего превращения в кортизон. В середине беременности надпочечники плода вырабатывают мало альдостерона, но ближе к рождению его секреция увеличивается.

164.3. РЕГУЛЯЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Регуляция секреции кортизола. Секреция кортикостероидов регулируется в основном АКТГ — состоящим из 39 аминокислотных остатков пептидом, который вырабатывается в передней доле гипофиза. Он синтезируется в составе пептидного предшественника большей молекулярной массы — проопиомеланокортина (ПОМК). Последний является также предшественником β -липотропина. При дальнейшем расщеплении АКТГ и β -липотропина образуются α - и β -МСГ, АКТГ-подобный пептид промежуточной доли гипофиза, γ -липотропин, β - и γ -эндорфины и энкефалин (см. гл. 146).

Гипофиз в течение суток секретирует АКТГ импульсами различной амплитуды. Разница в амплитуде этих импульсов определяет нормальный суточный ритм секреции кортизола. Импульсы секреции АКТГ и кортизола происходят каждые 30–120 мин. Их амплитуда достигает наибольшей высоты примерно ко времени утреннего пробуждения. К вечеру она уменьшается и становится наименьшей через 1–2 ч после засыпания.

Основным стимулятором секреции АКТГ является КРГ, синтезируемый в нейронах мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Действие КРГ усиливается АДГ. Под влиянием стимулов, исходящих из головного мозга, происходит импульсная секреция КРГ и АДГ в сосуды портальной системы гипофиза (см. гл. 146). Эта импульсная секреция определяет ультрадианный ритм секреции АКТГ. Суточный ритм секреции последнего обусловлен, вероятно, соответствующим ритмом выделения КРГ, который регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, куда поступают импульсы от других отделов головного мозга. Кортизол по механизму отрицательной обратной связи угнетает синтез и секрецию АКТГ, КРГ и АДГ. АКТГ тормозит свою собственную секрецию по механизму обратной связи, действуя на уровне гипоталамуса. Таким образом, секреция кортизола — результат взаимодействия нервных импульсов, гипоталамуса, гипофиза и надпочечников.

АКТГ через специфические связанные с G-белком рецепторы активирует аденилатциклазу и увеличивает в клетках содержание цАМФ. Последний кратковременно (от минут до часов) усиливает транспорт холестерина в митохондрии за счет увеличения экспрессии StAR. При длительном действии АКТГ на надпочечники возрастает поглощение ими холестерина ЛПНП и активность генов, кодирующих ферменты синтеза кортизола. Транскрипционные эффекты АКТГ осуществляются (по крайней мере, отчасти) через активацию протеинкиназы A, которая фосфорилирует ряд факторов, регулирующих транскрипцию.

Регуляция секреции альдостерона. Скорость синтеза альдостерона, которая в норме в 100–1000 раз меньше таковой кортизола, регулируется в основном ренин-ангиотензиновой системой и уровнем калия. АКТГ оказывает лишь кратковременный эффект на этот процесс. Увеличение внутрисосудистого объема приводит к секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. Ренин — протеолитический фермент, который выселяет из ангиотензиногена (субстрата ренина) неактивный декапептид ангиотензин I. Ангиотензиноген (α_2 -глобулин) вырабатывается в печени. Под действием АПФ ангиотензин I быстро превращается в легких и других тканях в биологически активный октапептид ангиотензин II. Расщепление последнего приводит к образованию гептапептида ангио-

тензина III. Ангиотензины II и III — мощные стимуляторы секреции альдостерона; ангиотензин II обладает более сильным сосудосуживающим действием, чем ангиотензин III. Ангиотензины II и III через связанные с G-белком рецепторы активируют фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитолдифосфат, приводя к образованию инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Последние увеличивают внутриклеточный уровень кальция и стимулируют протеинкиназу C, равно как и активируемые кальмодулином киназы. Повышение внеклеточного уровня калия деполяризует клеточные мембраны и усиливает приток кальция в клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа. Активируемые кальмодулином киназы фосфорилируют какие-то пока неизвестные факторы, что приводит к ускорению синтеза альдостеронсинтазы, необходимой для образования альдостерона.

Регуляция секреции надпочечниковых андрогенов. Механизмы регуляции синтеза и секреции надпочечниковых андрогенов — ДЭА и андростендиона — выяснены недостаточно полно. Усиленная секреция андрогенов надпочечниками начинается в возрасте 5–20 лет (процесс, получивший название *адренархе*). Адренархе предшествует появлению самых ранних признаков полового развития и продолжается несколько лет в течение всего пубертатного периода. Начало адренархе совпадает с появлением в корковом веществе надпочечников сетчатой зоны. Хотя АКТГ вызывает острый выброс надпочечниковых андрогенов, все же основной его эффект — стимуляция секреции кортизола (см. ниже), а активация секреции андрогенов требует участия дополнительных факторов. К ним относится относительное ослабление экспрессии 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в сетчатой зоне и, возможно, усиление 17,20-лиазной активности вследствие фосфорилирования или стимуляции экспрессии цитохрома b5.

164.4. ДЕЙСТВИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Для разных стероидных гормонов, обладающих известными биологическими эффектами (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестагенов, эстрогенов и андрогенов), существуют соответствующие рецепторы. Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству ядерных факторов транскрипции,

которое включает также рецепторы тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты. Все они имеют общие структуры: С-концевой лигандсвязывающий домен и срединный ДНК-связывающий домен. Последний содержит два цинковых пальца, каждый из которых состоит из аминокислотной петли, стабилизированной четырьмя остатками цистеина, образующими клешневидное соединение с ионом цинка.

Свободные глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы обнаруживаются преимущественно в цитоплазме. Молекулы гормонов диффундируют через клеточную мембрану и связываются этими рецепторами, изменяя их конформацию и вызывая их транслокацию в ядро, где они связываются со специфическими гормончувствительными элементами ДНК. Связывание гормон-рецепторных комплексов с ДНК может активировать взаимодействие ДНК с другими корегуляторами транскрипции.

Хотя разные стероидные гормоны способны связываться с одним и тем же рецептором, т. к. все они обладают некоторой общей биологической активностью, один и тот же стероид может оказывать разное биологическое действие в тканях. Многообразие гормональных эффектов определяется тем, что в разных тканях они регулируют активность разных генов. Помимо этого в разных тканях имеется разное сочетание корегуляторов, что также обуславливает многообразие эффектов каждого стероидного гормона. На активность гормона влияет и действие ферментов, которые могут усиливать или ослаблять средство гормона к своему рецептору.

Действие глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды играют жизненно важную роль. Своим названием они обязаны способности регулировать метаболизм глюкозы. Однако эти гормоны влияют и на множество других процессов углеводного, жирового и белкового обмена. Они регулируют также функции иммунной системы, системы кровообращения и почек, влияют на рост, развитие, обмен костной ткани и активность ЦНС.

При стрессе секреция глюкокортикоидов возрастает десятикратно. Принято считать, что это увеличивает выживаемость за счет повышения сократимости сердца, минутного объема, чувствительности к действию катехоламинов и других гормонов, обладающих сосудосуживающим дей-

ствием, работоспособности скелетных мышц и мобилизации энергетических ресурсов.

Метаболические эффекты. Основной эффект глюкокортикоидов в сфере углеводного обмена заключается в стимуляции печеночного глюконеогенеза с увеличением образования глюкозы. Эти гормоны не только ускоряют синтез ферментов глюконеогенеза, но и стимулируют гликолиз, протеолиз и липолиз, увеличивая тем самым количество субстратов глюконеогенеза. Глюкокортикоиды повышают также резистентность клеток к инсулину, за счет чего снижается поступление в них глюкозы. Это происходит в клетках жировой и мышечной ткани и в фибробластах. Однако глюкокортикоиды, как и инсулин, защищают организм от длительного голодания, способствуя запасанию гликогена в печени. И глюкокортикоиды, и инсулин повышают активность гликогенсинтетазы и тормозят распад гликогена.

Таким образом, избыток глюкокортикоидов приводит к гипергликемии, а их дефицит — к гипогликемии.

Под влиянием глюкокортикоидов возрастает уровень свободных жирных кислот в крови, так как эти гормоны ускоряют липолиз, препятствуют поступлению глюкозы в жировые клетки и тормозят образование глицерина, необходимого для ретирификации жирных кислот. Активации липолиза способствует также перmissive действие глюкокортикоидов в отношении липолитического эффекта других гормонов, например адреналина. Влияние глюкокортикоидов на жировой обмен зависит от анатомической локализации жировой ткани. При избытке глюкокортикоидов происходит потеря жира в конечностях, но он откладывается на туловище (центрипетальное ожирение), шею и лицо (лунообразное лицо). Возможно, глюкокортикоиды влияют на дифференцировку жировых клеток.

Общий эффект этих гормонов на белковый обмен можно считать катаболическим или антианаболическим. Распад белка в жировой, мышечной, костной, лимфоидной и соединительной тканях приводит к увеличению притока аминокислот в печень, где они используются в процессе глюконеогенеза. Катаболическое действие глюкокортикоидов практически не затрагивает миокард и диафрагму.

Влияние на кровообращение и почки. Глюкокортикоиды оказывают положительное инотропное действие на сердце и усиливают работу

его левого желудочка. Кроме того, они обладают перmissiveм свойством в отношении влияния адреналина и норадреналина на сердце и сосуды. В отсутствие глюкокортикоидов минутный объем уменьшается и может развиваться коллапс. При избытке же этих гормонов часто наблюдается артериальная гипертония. Это может быть следствием активации минералокортикоидных рецепторов (см. ниже), которая происходит при насыщении почечной 11β -гидроксистероиддегидрогеназы избытком глюкокортикоидов.

Влияние на рост. При избытке глюкокортикоидов у детей замедляется рост тела и созревание скелета. Это обусловлено главным образом непосредственным действием гормонов на эпифизы, но отчасти связано и со снижением уровня ГР и ИФР-1, а также с повышением содержания ИФР-связывающего белка-1. Последнее приводит к снижению уровня ИФР-1 в крови и замедлению соматического роста.

Тем не менее глюкокортикоиды необходимы для нормального роста и развития организма. У плодов и новорожденных они ускоряют дифференцировку и развитие многих тканей, в том числе печени и ЖКТ, а также стимулируют выработку сурфактанта в легких. При риске преждевременных родов беременным обычно назначают глюкокортикоиды, чтобы ускорить процесс созревания плода.

Иммунные эффекты. Глюкокортикоиды играют важную роль в регуляции иммунной системы. Они угнетают синтез предшественников гликолипидов и простагландинов, препятствуют эффектам брадикинина, а также блокируют секрецию и действие гистамина и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6). Все это приводит к ослаблению воспалительного процесса. Высокие дозы глюкокортикоидов снижают содержание в крови моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов, особенно Т-клеток. Отчасти это связано с остановкой клеточного цикла в фазе G_1 и активацией апоптоза через глюкокортикоидные рецепторы. Среди лимфоцитов страдают в основном субпопуляция Т-хелперов 1 (Th1) и, следовательно, клеточный иммунитет, тогда как субпопуляция Th2 сохраняется, обуславливая преобладание гуморальных иммунных реакций. Высокие дозы глюкокортикоидов уменьшают и размеры органов иммунной системы (селезенки, тимуса и лимфатических узлов).

Глюкокортикоиды увеличивают число нейтрофилов, в основном за счет замедления их выхода

из крови, угнетают диапедез, хемотаксис и фагоцитарную активность. Подавление мобильности этих клеток препятствует их проникновению в очаги воспаления, где они могли бы усиливать иммунную реакцию. Высокий уровень глюкокортикоидов, угнетая воспаление и клеточный иммунитет, увеличивает опасность некоторых бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций.

Влияние на кожу, кости и обмен кальция. Глюкокортикоиды угнетают активность фибробластов и вызывают атрофию кожи, что увеличивает ранимость кожных покровов и замедляет заживление ран. Этот эффект объясняет истончение кожи и появление на ней атрофических полос при синдроме Кушинга.

Глюкокортикоиды снижают содержание кальция в сыворотке крови и поэтому используются в экстренной терапии некоторых типов гиперкальциемии. Гипокальциемический эффект этих гормонов обусловлен, вероятно, торможением всасывания кальция в кишечнике и снижением реабсорбции кальция и фосфора в почках. Однако уровень кальция обычно не падает ниже нормы, поскольку компенсаторно усиливается секреция ПТГ.

Наиболее опасным проявлением длительного действия избытка глюкокортикоидов на обмен кальция и метаболизм костной ткани является остеопороз. Эти гормоны снижают число и активность остеобластов. Активность остеокластов уменьшается в меньшей степени. В результате ремоделирование костей замедляется и преобладает процесс их рассасывания. Снижение уровня кальция и фосфата в сыворотке крови под действием глюкокортикоидов может приводить к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Все эти эффекты снижают рост костей и вызывают потерю минерального компонента костной ткани.

Влияние на ЦНС. Глюкокортикоиды легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают прямое действие на обменные процессы в головном мозге. Эти гормоны уменьшают некоторые виды отека мозга и часто применяются при повышении ВЧД. Они усиливают аппетит и вызывают бессонницу, укорачивая REM-стадию сна, повышают раздражительность и эмоциональную лабильность, нарушают память и способность к концентрации внимания. Легкий и умеренный избыток глюкокортикоидов в течение непродолжительного времени часто повышает настроение

и улучшает самочувствие, но как избыток, так и дефицит этих гормонов может вызвать депрессию. При их избытке иногда возникают психозы.

В головном мозге глюкокортикоиды взаимодействуют не только со своими, но и с минералокортикоидными рецепторами. Активация глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе повышает чувствительность его нейронов к серотонину, что может объяснять возникновение эйфории при приеме высоких доз этих гормонов. Глюкокортикоиды подавляют выработку КРГ в переднем гипоталамусе, но стимулируют ее в центральном ядре миндалина и латеральном ядре ложа терминальной полоски, где КРГ участвует в возникновении чувства страха и тревоги. Кроме того, глюкокортикоиды и другие стероиды могут оказывать и негеномное действие, модулируя активность рецепторов ГАМК и N-метил-D-аспартата.

Действие минералокортикоидов

Основные минералокортикоиды — альдостерон и (в меньшей степени) 11-дезоксикортикостерон; минералокортикоидная активность кортикостерона и кортизола проявляется только в условиях их чрезмерной секреции. Минералокортикоиды обладают менее широким спектром действия, чем глюкокортикоиды. Их главная функция состоит в поддержании внутрисосудистого объема за счет сохранения в организме натрия и выведения ионов K^+ и H^+ . Эти эффекты реализуются в почках, кишечнике, слюнных и потовых железах. В других тканях альдостерон может действовать иначе. Минералокортикоидные рецепторы присутствуют в сердце и эндотелии сосудов, при сердечной недостаточности альдостерон способствует фиброзированию миокарда.

Главные мишени минералокортикоидов — дистальные извитые каналцы и собирательные трубочки коркового вещества почек, где под действием этих гормонов усиливается реабсорбция натрия и секреция калия. В мозговом веществе почек минералокортикоиды оказывают перmissive действие, облегчая эффект АДГ. Таким образом, при дефиците минералокортикоидов происходит потеря массы тела и развивается артериальная гипотония, гипонатриемия и гиперкалиемия. Избыток же этих гормонов обуславливает артериальную гипертонию, гипокалиемию и метаболический алкалоз (см. гл. 165–168).

Механизмы задержки натрия под действием альдостерона изучены недостаточно. Большинство эффектов этого гормона связано, по-видимому, с изменением активности генов. Действительно, альдостерон увеличивает количество субъединиц Na^+, K^+ -АТФазы и эпителиального Na^+ -канала.

Минералокортикоидные рецепторы *in vitro* обладают равным сродством к кортизолу и альдостерону, однако *in vivo* кортизол оказывается слабым минералокортикоидом. Это связано с действием 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, которая превращает кортизол в кортизон. Последний не взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами; альдостерон же не подвергается действию 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы. При медикаментозном угнетении активности этого фермента или дефекте его гена кортизол активно взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами, вызывая задержку натрия и развитие артериальной гипертонии.

Действие надпочечниковых андрогенов

Многие эффекты надпочечниковых андрогенов обусловлены превращением этих соединений в активные андрогены или эстрогены, такие как тестостерон, дигидротестостерон, эстрон и эстрадиол. У взрослых мужчин вклад надпочечников в общее содержание биологически активных андрогенов составляет лишь 2%, тогда как у женщин почти 50% андрогенов имеет надпочечниковое происхождение. Источником эстрогенов надпочечники становятся главным образом в условиях патологии, например при феминизирующих опухолях этих желез. Надпочечниковые андрогены играют важную роль в появлении волос на лобке и в подмышках в период нормального полового развития, а также при врожденной гиперплазии надпочечников, преждевременном адренархе, опухолях надпочечников и синдроме Кушинга (см. гл. 166, 167, 169).

У человека уровень в крови ДЭА и его сульфата — главных надпочечниковых андрогенов — достигает максимума в ранние зрелые годы, а затем снижается. Отсюда возникло предположение, что введением ДЭА можно устранить возрастные изменения в организме, в частности — повысить чувствительность тканей к инсулину, увеличить минеральную плотность костей и мышечную массу, снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний,

ожирения, рака и аутоиммунной патологии и улучшить состояние ЦНС.

Синтетические кортикостероиды. Существуют многочисленные аналоги кортизона и гидрокортизона. Преднизон и преднизолон содержат дополнительную двойную связь в кольце А. Это

в 4–5 раз увеличивает их противовоспалительную активность и способность влиять на углеводный обмен по сравнению с природными соединениями, но несколько ослабляет минералокортикоидную активность (способность задерживать в организме натрий и воду). Галогенпроизводные кортикосте-

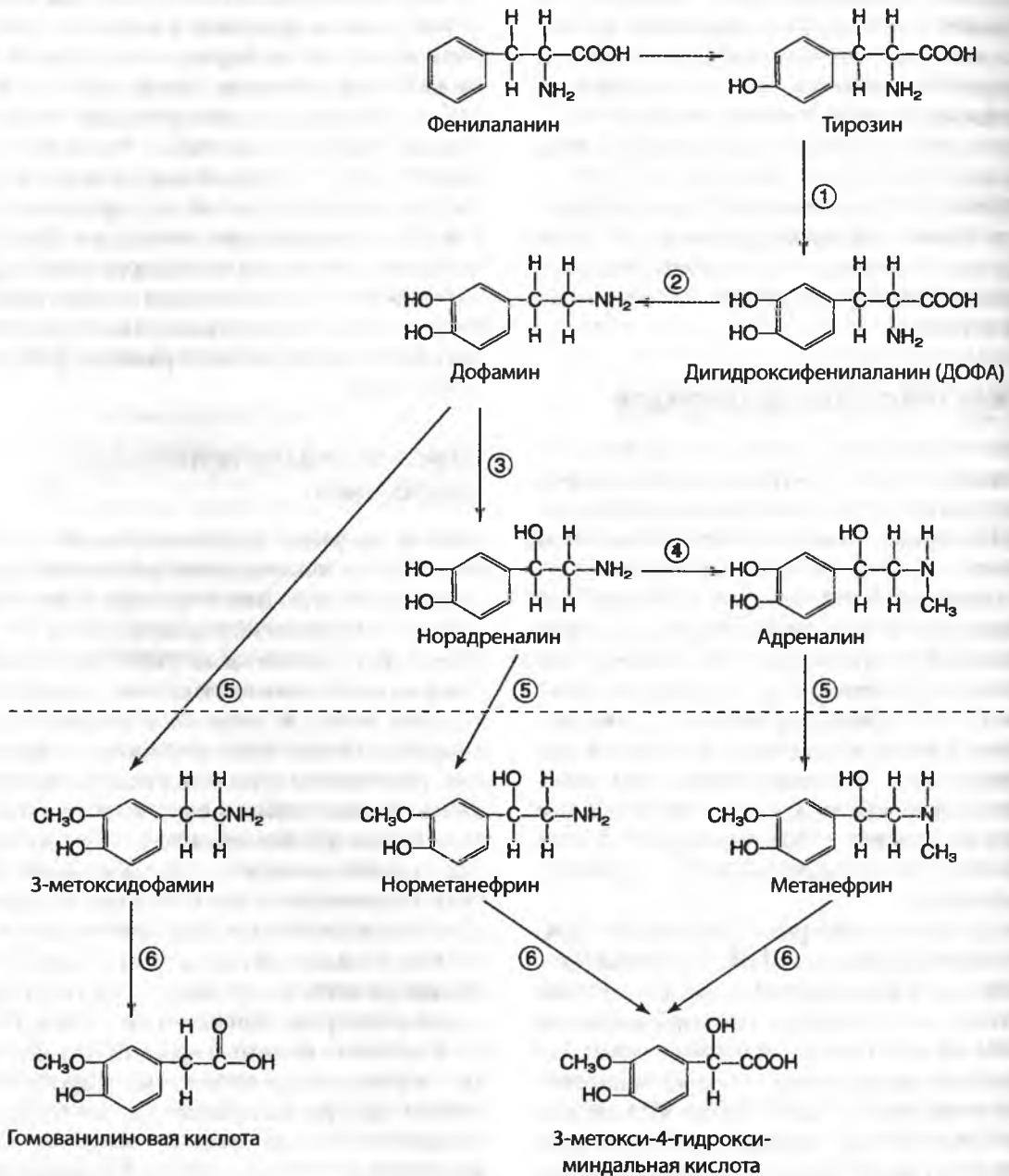


Рис. 164.2. Биосинтез (выше пунктирной линии) и метаболизм (ниже пунктирной линии) норадреналина и адреналина. Ферменты:

1 — тирозингидроксилаза; 2 — ДОФА-декарбоксилаза; 3 — дофамин- β -оксидаза; 4 — фенилэтанол-*N*-метилтрансфераза; 5 — катехол-*O*-метилтрансфераза; 6 — моноаминоксидаза

роидов бетаметазон и дексаметазон по глюкокортикоидной активности в 25–40 раз превосходят кортизол и практически лишены минералокортикоидных свойств. Большие дозы этих препаратов обычно используют при необходимости подавить воспаление или активность иммунной системы. С другой стороны, флудрокортизон обладает лишь в 15 раз большей противовоспалительной активностью, чем гидрокортизон, но в 125 раз более активен как минералокортикоид. Поэтому его применяют при недостаточности альдостерона.

164.5. МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ

В мозговом веществе надпочечников образуются физиологически активные катехоламины: дофамин, норадреналин и адреналин (рис. 164.2). Синтез катехоламинов происходит также в головном мозге, окончаниях симпатических нервов и хромафинной ткани вне надпочечников. Метаболиты катехоламинов выводятся с мочой. Основные из них — 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота (ванилилминдальная кислота), метанефрин и норметанефрин. Определение этих соединений используют в диагностике функционирующих опухолей мозгового вещества надпочечников.

Соотношение адреналина и норадреналина в надпочечниках с возрастом меняется. На ранних стадиях развития плода адреналин в этих железах практически отсутствует, а сразу после рождения в них преобладает норадреналин. Однако в зрелом возрасте на долю норадреналина приходится лишь 10–30% всех повышающих АД аминов мозгового вещества.

Катехоламины действуют через различные адренорецепторы, связанные с G-белками. И адреналин и норадреналин повышают среднее АД, но только адреналин увеличивает минутный объем. Норадреналин несколько снижает ЧСС и повышает периферическое сосудистое сопротивление, вследствие чего возрастает как систолическое, так и диастолическое АД. Адреналин увеличивает ЧСС и, снижая периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает диастолическое АД. Норадреналин обладает гораздо менее выраженным гипергликемическим и калоригенным действием, чем адреналин.

ЛИТЕРАТУРА

- Aguilera G., Rabadan-Diehl C.* Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for stress adaptation. *Regul Pept* 2000; 96: 23–9.
- Allen D. B.* Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 699–717.
- Ashwell J. D., Lu F. W., Vacchio M. S.* Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309–45.
- Bamberger C. M., Schulte H. M., Chrousos G. P.* Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996; 17: 245.
- de Kloet E. R., Vreugdenhil E., Oitzl M. S. et al.* Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269–301.
- Itoi K., Seasholtz A. F., Watson S. J.* Cellular and extracellular regulatory mechanisms of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons. *Endocr J* 1998; 45: 13–33.
- Jenkins B. D., Pullen C. B., Darimont B. D.* Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 122–6.
- Lamberts S. W., Bruining H. A., de Jong F. H.* Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285–92.
- Lane N. E., Lukert B.* The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 465–83.
- Lupien S. J., McEwen B. S.* The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997; 24: 1–27.
- Manelli F., Giustina A.* Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 79–85.
- Matsusaka T., Ichikawa I.* Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 395–412.
- Miller W. L.* Early steps in androgen biosynthesis: From cholesterol to DHEA. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 67–81.
- Peter M., Dubuis J. M.* Transcription factors as regulators of steroidogenic P-450 enzymes. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: Suppl. 20.
- Rainey W. E., White P. C.* Functional adrenal zonation and regulation of aldosterone biosynthesis. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1998; 5: 175–82.
- Stocco D. M.* StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 193–213.
- Wallberg A. E., Wright A., Gustafsson J. A.* Chromatin remodeling complexes involved in gene activation by the glucocorticoid receptor. *Vitam Horm* 2000; 60: 75–122.
- White P. C.* Abnormalities of aldosterone synthesis and action in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 424–30.
- White P. C.* Genetic diseases of steroid metabolism. *Vitam Horm* 1994; 49: 131–95.

White P. C., Mune T., Agarwal A. K. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18: 135–56.

Yanovski J. A., Cutler G. B. J. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 487–509.

Глава 165

Недостаточность коры надпочечников

При первичной надпочечниковой недостаточности синтез кортизола, а нередко и альдостерона, нарушается вследствие врожденных или приобретенных дефектов коркового вещества этих желез (бокс 165.1). Приобретенную первичную надпочечниковую недостаточность называют *болезнью Аддисона*. К гипофункции надпочечников приводит также дефицит АКТГ вследствие патологии гипоталамуса или передней доли гипофиза. В таких случаях говорят о *вторичной надпочечниковой недостаточности*.

165.1. ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Первичная надпочечниковая недостаточность может иметь генетические причины и, хотя не обязательно, проявляется в грудном возрасте. Она может быть и приобретенной, например, при аутоиммунном поражении коры надпочечников. Однако предрасположенность к аутоиммунной патологии часто также имеет генетическую природу, и поэтому такое разграничение весьма относительно.

Врожденная надпочечниковая недостаточность

Врожденные дефекты стероидогенеза. Самая частая причина надпочечниковой недостаточности в грудном возрасте — врожденная гиперплазия коры надпочечников с потерей соли (см. гл. 166). Примерно у 75% детей с недостаточностью 21-гидроксилазы, почти у всех детей с липоидной гиперплазией коры надпочечников и у большинства детей с недостаточностью 3β -гидроксистероиддеги-

дрогеназы после рождения проявляются симптомы потери соли, поскольку в этих случаях нарушен синтез не только кортизола, но и альдостерона.

Врожденная гипоплазия надпочечников. Надпочечниковая недостаточность в таких случаях обычно проявляется острыми симптомами сразу после рождения, но иногда они возникают лишь в позднем детстве или даже в зрелом возрасте. При гистологическом исследовании гипоплазированной коркового вещества надпочечников обнаруживается его дезорганизация и цитомегалия. Эта патология встречается в основном у мальчиков и обусловлена мутацией гена *DAX1*, расположенного на хромосоме Xp21 и участвующего в синтезе ядерных гормональных рецепторов. У мальчиков с таким дефектом из-за вторичного гипогонадизма отсутствует половое развитие. В основе вторичного гипогонадизма лежит мутация того же гена *DAX1*. Крипторхизм, который часто наблюдается у таких мальчиков, является, вероятно, ранним признаком вторичного гипогонадизма.

Врожденная гипоплазия надпочечников может быть также проявлением синдрома генных последовательностей, сочетаясь с мышечной дистрофией Дюшенна, недостаточностью глицирокиназы и/или умственной отсталостью.

Адренолейкодистрофия. При этой патологии надпочечниковой недостаточности сопутствует демиелинизация нейронов ЦНС (см. пп. 134.2 и 622.3). Из-за нарушения пероксисомного β -окисления в тканях и биологических жидкостях накапливаются жирные кислоты с очень длинной цепью.

Наиболее распространена X-сцепленная форма адренолейкодистрофии (X-АЛД) с различной пенетрантностью. Болезнь чаще всего проявляется дегенеративными неврологическими расстройствами в детском или подростковом возрасте, прогрессирующими до тяжелой деменции с нарушением зрения, слуха, речи и походки. Через несколько лет наступает смерть. Более легкая форма X-АЛД — адреномиелоневропатия — начинается в позднем подростковом или раннем зрелом возрасте. Надпочечниковая недостаточность часто развивается задолго до появления неврологических симптомов и может быть единственным проявлением болезни. В основе этого заболевания лежат мутации гена *ABCD1*, расположенного на хромосоме Xq28. Ген кодирует трансмембранный транспортер, участвующий в переносе жирных кислот с очень длинной цепью в пероксисомы.

◆ Бокс 165.1. Причины надпочечниковой недостаточности

Дефицит КРГ

Изолированный дефицит

Множественная недостаточность гипофизарных гормонов

- Врожденные дефекты (например, анэнцефалия, септооптическая дисплазия)
- Деструкция гипоталамуса (например, опухоли)
- Идиопатическая (например, идиопатический гипопитуитаризм)

Дефицит АКГГ

Изолированный

Аутосомно-рецессивный

Множественный дефицит гипофизарных гормонов

- Гипоплазия или аплазия гипофиза
- Деструкция гипофиза (например, краниофарингиома)
- Аутоиммунный гипопизит

Первичная гипоплазия или аплазия надпочечников

- Х-сцепленная
 - С мышечной дистрофией Дюшенна и недостаточностью глицерокиназы (делеция Xp21)
 - С вторичным гипонадизмом (мутация *DAX1*)

Семейная недостаточность глюкокортикоидов

- Мутации гена рецептора АКГГ (резистентность к АКГГ)
 - С алакримией, ахалазией и неврологическими нарушениями (синдром трех А)

Нарушения биосинтеза стероидов

- Липоидная гиперплазия надпочечников (мутация гена *StAR*)
- Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы
 - Классическая
 - с потерей соли
 - без потери соли
 - Легкая, или неклассическая
- Недостаточность 21-гидроксилазы (*P450c21*)
 - Классическая
 - с потерей соли
 - без потери соли
 - Легкая, или неклассическая
- Изолированный дефицит альдостерона (недостаточность *P450c18*)

Псевдогипоальдостеронизм (резистентность к альдостерону)

Адренолейкодистрофия (дефект мембранного белка пероксисом)

- Изолированное поражение надпочечников
- С вовлечением нервной системы

Недостаточность кислой липазы

- Болезнь Вольмана, смертельная неонатальная форма

Деструкция коркового вещества надпочечников

- Гранулематозные процессы (например, туберкулез)

Аутоиммунный адреналит (идиопатическая болезнь Аддисона)

- Изолированный
- В сочетании с гипопаратиреозом или кандидозом кожи и/или слизистых оболочек (аутоиммунный полигландулярный синдром типа I)
- В сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы и инсулинозависимым сахарным диабетом (аутоиммунный полигландулярный синдром типа II)

Кровоизлияние в надпочечники у новорожденных

Преждевременные роды

Острая инфекция (синдром Уотерхауса—Фридриксена)

Митохондриальная патология

СПИД

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

- Острая отмена экзогенных кортикостероидов или АКГГ
- Удаление функционирующей опухоли надпочечников
- Адреналэктомия при болезни Кушинга
- Лекарственные средства
 - Аминоглутетимид
 - Митоган (*o,p'-DDD*)
 - Мегиралон
 - Кетоконазол
- Гиперкортицизм у матери, подавляющий функцию надпочечников у плода
- Эндогенный
- Терапевтический

У больных с Х-АЛД обнаружено более 400 мутаций этого гена; у членов одной и той же семьи обычно выявляется одна и та же мутация, хотя болезнь может протекать по-разному. Это связано, вероятно, с действием генов-модификаторов или какими-то иными факторами. Степень неврологических расстройств и тяжесть надпочечниковой недостаточности не соответствуют друг

другу. В настоящее время возможна пренатальная диагностика этого заболевания с помощью анализа ДНК или определения уровня жирных кислот с очень длинной цепью у родственников. У женщин — гетерозиготных носителей дефектного гена симптомы заболевания возникают относительно поздно. Надпочечниковая недостаточность развивается редко. Для лечения используют глицерина

триолеат или глицерина триэрукат (масло Лоренцо), пересадку костного мозга, ловастатин, фенофибрат и генную терапию. Однако эффективность всех этих средств и методов пока неизвестна.

АЛД новорожденных — редкое ауtosомно-рецессивное заболевание. Оно характеризуется неврологическими расстройствами и нарушением функции коры надпочечников. У большинства больных наблюдается тяжелая умственная отсталость, и они погибают до 5-летнего возраста. Это заболевание представляет собой разновидность синдрома Зельвегера (церебροгепаторенального синдрома), при котором из-за мутаций тех или иных генов, контролирующих образование пероксиом, последние полностью отсутствуют.

Семейная недостаточность глюкокортикоидов. Эта форма хронической надпочечниковой недостаточности характеризуется изолированным дефицитом глюкокортикоидов, повышенным уровнем АКТГ и нормальной секрецией альдостерона. Потеря соли, наблюдаемая при большинстве других форм надпочечниковой недостаточности, в данном случае отсутствует. В раннем возрасте у больных развивается гипогликемия и возникают судороги, отмечается усиленная пигментация кожи. У мальчиков и девочек это ауtosомно-рецессивное заболевание встречается с равной частотой. Кора надпочечников атрофирована, но ее клубочковая зона относительно сохранена. У некоторых (около 40%), но не у всех больных обнаруживаются различные мутации гена, кодирующего рецептор АКТГ.

Резистентность к АКТГ наблюдается и при синдроме Оллгрова (синдроме трех А), при котором такая резистентность сочетается с ахалазией кардиального отдела желудка и алакримией. При этом заболевании часто имеют место нарушения функции автономной нервной системы, умственная отсталость, глухота и моторная невропатия. Синдром Оллгрова также наследуется ауtosомно-рецессивным способом; ген картирован на хромосоме 12q13.

Нарушения синтеза и метаболизма холестерина. К заболеваниям этой группы относятся абеталипопротеидемия с недостаточностью липопротеидов, содержащих апоВ, и семейная гиперхолестеринемия с нарушением рецепторов ЛПНП. У больных с такой патологией обнаружено снижение функции коры надпочечников. Надпочечниковую недостаточность находили при синдроме

Смита–Лемли–Опица, ауtosомно-рецессивном заболевании с лицевыми аномалиями, микроцефалией, аномалиями конечностей и задержкой развития. При этом синдроме выявлены мутации расположенного на хромосоме 11q12–q13 гена, который кодирует $\Delta 7$ -редуктазу стеролов. В результате нарушается конечный этап синтеза холестерина и снижается его уровень, резко возрастает содержание 7-дегидрохолестерина и развивается надпочечниковая недостаточность. Болезнь Вольмана — редкая ауtosомно-рецессивная патология, в основе которой лежат мутации гена, кодирующего кислую липазу лизосом. Это приводит к накоплению эфиров холестерина в лизосомах большинства органов и, в конце концов, к нарушению их функции. У детей на 1–2-м месяце жизни отмечается гепатоспленомегалия, стеаторея, вздутие живота и отставание в развитии. Выявляется надпочечниковая недостаточность и двусторонняя кальцификация надпочечников. Больные обычно погибают на первом году жизни. Ген, кодирующий кислую липазу лизосом, расположен на хромосоме 10q23.2–23.3, и его мутации при болезни Вольмана известны.

Недостаточность транскортина и снижение его сродства к кортизолу. При этой патологии уровень кортизола в плазме снижен, но содержание свободного кортизола в моче и уровень АКТГ в плазме нормальные. У взрослых с недостаточностью транскортина часто отмечается артериальная гипотония и повышенная утомляемость.

Приобретенная надпочечниковая недостаточность

Аутоиммунная болезнь Аддисона. Приобретенная первичная надпочечниковая недостаточность чаще всего связана с аутоиммунной деструкцией желез. Надпочечники подчас настолько уменьшаются в размерах, что не видны при аутопсии, а на микроскопических срезах удается обнаружить лишь остатки их ткани. Мозговое вещество, как правило, сохраняется, а на месте коркового вещества в избылии присутствуют лимфоциты. В запущенных случаях выпадает секреция всех гормонов коркового вещества, но на ранних стадиях возможна только недостаточность кортизола. У большинства больных в плазме присутствуют антитела к цитоплазматическим антигенам клеток коркового вещества; аутоантигеном чаще всего является 21-гидроксилаза (CYP21).

Болезнь Аддисона нередко представляет собой компонент двух аутоиммунных полигландулярных синдромов. Первым проявлением *аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I* обычно бывает хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек; затем развиваются гипопаратиреоз и, наконец, первичная надпочечниковая недостаточность, которая в типичных случаях проявляется в раннем подростковом возрасте. К другим обычно сопутствующим аутоиммунным нарушениям относятся недостаточность половых желез, алопеция, витилиго, кератопатия, гипоплазия зубной эмали, дистрофия ногтей, нарушение процессов всасывания в кишечнике и хронический активный гепатит. Гипотиреоз и сахарный диабет типа I встречаются менее чем у 10% больных. Некоторые компоненты этого синдрома могут проявляться даже после 40 лет. Наличие у больных антител к ткани надпочечников и к стероидпродуцирующим клеткам указывает на высокую вероятность развития болезни Аддисона или (у женщин) недостаточности яичников. Надпочечниковая недостаточность при аутоиммунном полигландулярном синдроме типа I может развиваться достаточно быстро. Описаны случаи неожиданной смерти больных и их братьев или сестер, что подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за больными и детального обследования даже их внешне здоровых ближайших родственников.

Среди аутоантител к ферментам стероидогенеза обнаруживаются антитела к CYP21, CYP17 и CYP11A1. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно, а дефект выявлен в расположенном на хромосоме 21q22.3 гене, получившем название аутоиммунного регулятора-1 (*AIRE1*). Этот ген кодирует фактор транскрипции, играющий важную роль в регуляции иммунного ответа. У больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I установлено примерно 40 разных мутаций гена *AIRE1*, причем две из них (R257X и делеция трех пар оснований) встречаются наиболее часто. В одной семье с миссенс-мутацией G228W заболевание наследовалось аутосомно-доминантным путем.

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа II представляет собой сочетание хронической надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным поражением щитовидной железы (синдром Шмидта) или сахарным диабетом типа I (синдром Карпентера). Этим нарушениям иногда сопутству-

ют недостаточность половых желез, витилиго, алопеция, а также хронический атрофический гастрит с болезнью Аддисона—Бирмера или без нее. Среди таких больных с повышенной частотой встречаются HLA-D3 и HLA-D4 (маркеры риска). С аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II ассоциированы также гены МНС класса I *MICA* и *MICB*. Этот синдром характерен в основном для женщин среднего возраста и может передаваться из поколения в поколение. У больных также обнаруживаются антитела к надпочечниковым антигенам CYP21, CYP17 и CYP11A1.

Инфекции. В прошлом деструкция надпочечников очень часто была связана с их туберкулезным поражением, но в настоящее время это встречается гораздо реже. Наиболее распространенная инфекционная причина надпочечниковой недостаточности — менингококкемия (см. т. 3, гл. 244). Гипоадреналовый криз, развивающийся при молниеносном менингококковом сепсисе, называют синдромом Уотерхауса—Фридериксена. У больных СПИДом могут иметь место различные нарушения ГННС, но явная надпочечниковая недостаточность развивается редко. Однако лекарственные средства, применяемые при СПИДе, могут влиять на функцию надпочечников.

Лекарственные средства. Противогрибковое средство кетоконазол вызывает надпочечниковую недостаточность, ингибируя активность ферментов стероидогенеза. Рифампицин и противосудорожные препараты (фенитоин и фенобарбитал) уменьшают эффективность заместительной кортикостероидной терапии, индуцируя в печени синтез ферментов стероидного метаболизма. Митотан (o,p'-DDD), применяемый при раке надпочечников и синдроме Кушинга (см. гл. 167, 169), оказывает токсическое действие на корковое вещество надпочечников, а также влияет на периферический метаболизм кортизола. Признаки надпочечниковой недостаточности появляются у значительного числа больных, получающих митотан.

Кровоизлияние в надпочечники. У новорожденных это может быть следствием трудных родов (особенно при ягодичном предлежании плода), но установить причину не всегда удается. Такие случаи встречаются с частотой 3:100 000 родившихся живыми детей. Иногда кровоизлияние бывает настолько значительным, что приводит к смерти от кровопотери или острой надпочечниковой недостаточности. При кровоизлиянии в надпочечники

прощупывается образование в животе, развивается необъяснимая желтуха или гематома мошонки. Нередко симптомы появляются лишь после кальцификации надпочечников. Описаны случаи кровоизлияния в надпочечники еще во внутриутробном периоде. Самая частая причина кровоизлияния в постнатальной жизни — прием антикоагулянтов. У детей это может быть следствием случайного отравления такими средствами.

Клинические проявления

При первичной надпочечниковой недостаточности возникает дефицит кортизола, а нередко и альдостерона. Признаки и симптомы этого состояния легче всего представить, исходя из нормальных эффектов кортизола и альдостерона (см. гл. 164).

На первый план выступают симптомы гипогликемии, которая часто сопровождается кетозом, поскольку компенсаторно возрастает утилизация жиров как альтернативного источника энергии. Гипогликемия голодания усиливается отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой.

Дефицит кортизола и сам по себе приводит к снижению минутного объема и тонууса сосудов, но в таких условиях ослабляются также инотропный и сосудосуживающий эффекты катехоламинов. Все это обуславливает артериальную гипотонию, которая у старших детей проявляется вначале при вставании, но в любом возрасте может прогрессировать до коллапса. Артериальная гипотония усугубляется дефицитом альдостерона, приводящим к гиповолемии из-за снижения реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона.

Артериальная гипотония и падение минутного объема сопровождаются уменьшением СКФ и, следовательно, снижением способности почек выводить свободную воду. В ответ на артериальную гипотонию, а также вследствие выпадения прямого ингибирующего влияния кортизола усиливается секреция АДГ. Все это снижает осмоляльность плазмы и ведет к гипонатриемии. Дефицит альдостерона усугубляет гипонатриемию. Поэтому она особенно выражена при одновременном дефиците кортизола и альдостерона.

Помимо гиповолемии и гипонатриемии, дефицит альдостерона приводит к гиперкалиемии вследствие торможения экскреции калия в дистальных отделах нефрона. Однако дефицит одного только кортизола не сопровождается гиперкалиемией.

В отсутствие кортизола нарушается торможение гипоталамо-гипофизарной системы по механизму отрицательной обратной связи и усиливается секреция АКТГ. Последний и другие пептидные гормоны (в частности γ -МСГ), образующиеся из ПОМК (предшественника АКТГ), вызывают гиперпигментацию. У светлокожих больных кожа приобретает бронзовый оттенок. Особенно темнеют складки кожи, слизистые оболочки, а также рубцы и шрамы. У темнокожих пигментацию легче всего заметить на слизистой оболочке десен и щек.

Симптомы снижения секреции кортизола и альдостерона зависят от возраста больного и, в какой-то степени, от причины надпочечниковой недостаточности. В раннем детстве она чаще всего обусловлена врожденными дефектами биосинтеза стероидов, сепсисом, врожденной гипоплазией надпочечников и кровоизлиянием в них. Из-за незрелости почек и низкого содержания натрия в грудном молоке и питательных смесях грудные дети особенно нуждаются в альдостероне; при надпочечниковой недостаточности у них отчетливо проявляется гиперкалиемия, гипонатриемия и гипогликемия. Кетоз имеет место не всегда, поскольку в этом возрасте кетоновые тела образуются в относительно малом количестве. Гиперпигментация обычно отсутствует, так как ее развитие требует многих недель и месяцев. По понятным причинам у грудных детей трудно обнаружить и ортостатическую гипотонию.

Болезнь в грудном возрасте обычно развивается очень быстро. Тяжелейшие электролитные нарушения возникают уже через несколько суток после появления первых симптомов (снижение активности, отказ от груди и рвота).

В более позднем возрасте болезнь, как правило, развивается медленнее и характеризуется мышечной слабостью, недомоганием, ухудшением аппетита, рвотой, потерей массы тела и ортостатической гипотонией. Гиперпигментация отмечается часто, но не всегда. Как правило, наблюдается гипогликемия с кетозом и гипонатриемия. Гиперкалиемия в этом возрасте обычно развивается позднее, чем у грудных детей. Таким образом, признаки надпочечниковой недостаточности легко принять за проявления гастроэнтерита или других острых инфекций. Насторожить врача может длительность симптоматики, но и без этого хроническую надпочечниковую недостаточность следует предполагать у всех детей с ортостатической гипотонией, гипонатриемией и гипогликемией с кетозом.

Лабораторные исследования

Гипогликемия, кетоз, гипонатриемия и гиперкалиемия упомянуты выше. Быстро обнаружить гиперкалиемию при критическом состоянии у детей помогает ЭКГ. Часто имеет место ацидоз, а при обезвоживании возрастает уровень азота мочевины в крови.

Содержание кортизола в сыворотке крови может иногда находиться на нижней границе нормы, но у тяжело больных детей всегда снижено. Уровень АКТГ при первичной надпочечниковой недостаточности высокий, хотя порой приходится долго ждать результатов его определения. Концентрация альдостерона также может быть в пределах нормы, но она явно не соответствует гипонатриемии, гиперкалиемии и гиповолемии у ребенка. Активность ренина плазмы повышена. В крови увеличено содержание эозинофилов, но этот показатель редко используется в диагностических целях.

Экскреция натрия и хлорида с мочой увеличена, а экскреция калия снижена, но эти изменения трудно оценить при случайном заборе проб мочи. Для точной интерпретации результатов определения электролитов необходимы суточный сбор мочи и знание потребления больным натрия и калия.

Самый надежный диагностический прием — определение уровня кортизола до и после введения АКТГ. У больных базальный уровень кортизола низкий и слабо увеличивается в ответ на введение АКТГ. Даже при исходно нормальном уровне кортизола отсутствие реакции на АКТГ указывает на снижение резервов коры надпочечников. Если же низкий исходный уровень кортизола значительно возрастает, то это свидетельствует о вторичной надпочечниковой недостаточности. Содержание кортизола в плазме определяют до и через 30 или 60 мин после быстрого внутривенного введения 0,25 мг тетракозактида (АКТГ₁₋₂₄). При введении этой дозы временно должен возрастать и уровень альдостерона, который также следует определять. Проба с меньшей дозой тетракозактида (0,5–1 мкг/1,73 м²) более чувствительна, но несколько менее специфична (т. е. дает больше ложноположительных результатов).

Дополнительно пытаются установить конкретную причину надпочечниковой недостаточности. При подозрении на врожденную гиперплазию коры надпочечников в ходе пробы с АКТГ помимо кортизола определяют и уровни его предше-

ников (в частности, 17-гидроксипрогестерона) (см. гл. 166). Высокое содержание жирных кислот с очень длинной цепью — диагностический признак АД. Присутствие антинадпочечниковых антител указывает на аутоиммунный генез заболевания. В таких случаях необходимо тщательно обследовать больного на предмет других аутоиммунных нарушений. У детей надпочечниковой недостаточности чаще всего сопутствует гипопаратиреоз, на который указывают гипокальциемия и повышенный уровень фосфата в крови.

Размеры надпочечников оценивают с помощью УЗИ, КТ или МРТ.

Лечение

Острая надпочечниковая недостаточность требует принятия срочных и энергичных мер. Перед началом лечения определяют содержание электролитов, глюкозы, АКТГ, кортизола, альдостерона, а также активность ренина плазмы. Если позволяет состояние больного, одновременно с начальной жидкостной терапией проводят пробу с АКТГ. Для устранения гипогликемии, гиповолемии и гипонатриемии внутривенно вводят 5% глюкозу в 0,9% солевом растворе. При тяжелой гиперкалиемии может потребоваться внутривенное введение кальция и/или бикарбоната, ректальное введение связывающей калий смолы (Kayexalate) или внутривенное введение глюкозы с инсулином. Внутривенно вводят водорастворимую натриевую соль гидрокортизона сукцината. В 1-е сутки препарат вводят с 6-часовым интервалом в дозах до 10 мг для грудных детей, 25 мг для начинающих ходить, 50 мг для детей более позднего возраста и 100 мг для подростков. При улучшении состояния больного дозы гидрокортизона на следующие сутки можно уменьшить. Восполнение жидкости и натрия достигается внутривенным введением солевого раствора, что способствует проявлению минералокортикоидного эффекта высоких доз гидрокортизона.

После устранения острых симптомов в большинстве случаев необходима хроническая заместительная гормональная терапия. Гидрокортизон можно назначать внутрь в суточных дозах 10 мг/м² в 3 приема. Можно использовать эквивалентные (в 4–5 раз меньшие) дозы преднизона или преднизолона, назначаемые в 2 приема. Адекватность заместительной гормональной терапии при первичной надпочечниковой недостаточности контро-

лируют по уровню АКТГ. При врожденной гиперплазии надпочечников вместо АКТГ определяют уровень предшественников кортизола (см. гл. 166). В условиях стресса (инфекционные заболевания или небольшие хирургические вмешательства) дозы гидрокортизона увеличивают в 2–3 раза. При крупных операциях, проводимых под общей анестезией, требуется внутривенное введение высоких доз гидрокортизона (как при острой надпочечниковой недостаточности). При дефиците альдостерона назначают минералокортикоид флудрокортизон (флоринеф) внутрь в суточной дозе 0,05–0,3 мг. Адекватность заместительной минералокортикоидной терапии оценивают по активности ренина плазмы. Хроническая передозировка глюкокортикоидов приводит к ожирению, низкорослости и остеопорозу, а передозировка флудрокортизона — к тахикардии, артериальной гипертензии, а иногда и к гипокалиемии.

165.2. ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этиология

Острая отмена кортикостероидной терапии. Вторичная надпочечниковая недостаточность чаще всего развивается в тех случаях, когда после длительного применения высоких доз активных глюкокортикоидов (что приводит к угнетению ГНС) их внезапно отменяют или слишком быстро снижают их дозу. Такая опасность существует у больных лейкозом, астмой (особенно при переходе с пероральных на ингаляционные препараты кортикостероидов), диффузными болезнями соединительной ткани или другой аутоиммунной патологией, а также у тех, кто перенес трансплантацию какого-либо органа или нейрохирургическую операцию. Как долго можно вводить глюкокортикоиды и в какой дозе, чтобы избежать угнетения гипоталамуса и гипофиза, неизвестно, но считается, что при недельном их применении в количестве, на порядок превышающем физиологическую секрецию кортизола, препараты можно отменять сразу, а не постепенно. С другой стороны, при приеме детьми с лейкозом больших доз дексаметазона для восстановления функции надпочечников после отмены препарата требуется больше 2 мес. Надпочечниковая недо-

статочность у таких больных часто проявляется при последующих инфекциях или хирургических вмешательствах.

Дефицит АКТГ. При нарушении функции гипоталамуса или гипофиза может возникать дефицит АКТГ (см. гл. 153), сопровождающийся обычно дефицитом и других гипофизарных гормонов, в частности ГР и ТТГ. К дефициту АКТГ чаще всего приводят деструктивные процессы в области гипофиза, связанные, например, с краниофарингиомой и герминомой. Во многих случаях хирургическое удаление или лучевая терапия опухолей, располагающихся по средней линии мозга, сопровождаются еще большим повреждением гипофиза. В очень редких случаях причиной дефицита АКТГ является аутоиммунный гипофизит.

Встречаются и врожденные дефекты гипофиза, которые могут распространяться на соседние структуры средней линии мозга, например зрительные нервы или прозрачную перегородку. В последнем случае патология носит название *септооптической дисплазии*, или *синдрома де Морсье*. Гипофизарные расстройства могут быть следствием и более тяжелых нарушений развития головного мозга, таких как анэнцефалия и голопрозэнцефалия. Эти нарушения, как правило, носят спорадический характер, хотя наблюдались отдельные случаи их аутосомно-рецессивного наследования. В ряде семей у родных братьев и сестер был обнаружен изолированный дефицит АКТГ. Развитие прогрессирующей недостаточности АКТГ и кортизола бывает и при множественном дефиците гипофизарных гормонов вследствие мутаций гена *PROP1*. В арабских семьях встречается аутосомно-рецессивная изолированная недостаточность КРГ.

Клинические проявления

Поскольку при вторичной надпочечниковой недостаточности дефект кроется не в надпочечниках и ренин-ангиотензиновая система остается интактной, то секреция альдостерона сохраняется. Таким образом, признаки и симптомы этого состояния ограничиваются проявлениями дефицита кортизола — гипогликемией у новорожденных или ортостатической артериальной гипотонией и слабостью у детей более позднего возраста. Электролитный обмен, как правило, не нарушен.

Когда причиной вторичной надпочечниковой недостаточности служат врожденные или приоб-

ретенные анатомические дефекты, захватывающие гипофиз, обычно имеются признаки недостаточности и других гипофизарных гормонов. При дефиците гонадотропинов у новорожденных мальчиков отмечается микропения, при вторичном гипотиреозе — желтуха; при дефиците ГР у детей после первого года жизни происходит замедление роста.

У некоторых детей с патологией гипофиза наблюдаются лицевые аномалии по средней линии. При гипоплазии зрительных нервов имеются явные нарушения зрения; характерный блуждающий нистагм обычно обнаруживается лишь через несколько месяцев после рождения.

Лечение

Для предотвращения ятрогенной вторичной надпочечниковой недостаточности (т. е. связанной с хроническим применением глюкокортикоидов) следует использовать наименьшие эффективные дозы синтетических гормонов и в течение как можно более короткого времени. Этого осложнения глюкокортикоидной терапии можно избежать быстрым снижением доз до уровня, эквивалентного физиологическим потребностям (примерно 10 мг/м² в сутки), с последующим уменьшением их в течение нескольких недель. Такой режим обеспечивает восстановление функции коры надпочечников. Больные с анатомическими повреждениями гипофиза должны пожизненно получать глюкокортикоиды. Минералокортикоидная терапия им не нужна.

ЛИТЕРАТУРА

- Abdu T. A. M., Clayton R. N.* The low-dose synacthen test for the assessment of secondary adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol* 2000; 7: 116–21.
- Anderson R. A., Bryson G. M., Parks J. S.* Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 333–45.
- Berberogly M., Aycan Z., Ocal G.* et al. Syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH Report of six patients. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001; 14: 1113–8.
- Betterle C., Volpato M., Smith B. R.* et al. II Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases Markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 939–42.
- Boles R. G., Roe T., Senadheera D.* et al. Mitochondrial DNA deletion with Kearns-Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 643–7.
- Burns T. P., Weixen G., McCabe E. R. B.* The gene responsible for adrenal hypoplasia congenita, DAX-1, encodes a nuclear hormone receptor that defines a new class within the superfamily. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51: 241–59.
- Clark A. J. L., Metherell L., Swords F. M., Elias L. L. K.* The molecular pathogenesis of ACTH insensitivity syndromes. *Ann Endocrinol* 2001; 62: 207–11.
- Coursin D. B., Wood K. E.* Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency *JAMA* 2002; 287: 236–40.
- Dickstem G.* Hypothalamo-pituitary-adrenal axis testing: Nothing is sacred and caution in interpretation is needed. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 15–6.
- Drake A. J., Howells R. J., Shield P. H.* et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in asthmatic children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081–2.
- Elednsi M. S., Verghese A. C.* Adrenal insufficiency in HIV infection: A review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001; 321: 137–44.
- Heino M., Peterson P., Kudoh J.* et al. APECED mutations in the autoimmune regulator (AIRE) gene. *Hum Mutat* 2001; 18: 205–11.
- Huysman M. W. A., Hokken-Koelega A. C. S., De Ridder M. A. J.* et al. Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res* 2000; 48: 629–33.
- Kemp S., Pujol A., Waterham H. R.* et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001; 18: 499–515.
- Krivit W., Peters C., Dusenbery K.* et al. Case report Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Trans* 2000; 26: 567–70.
- Myhre A. G., Undlien D. E., Lovas K.* et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 618–23.
- Pai G. S., Khan M., Barbosa E.* et al. Lovastatin therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab* 2000; 9: 312–22.
- Pearce S. H. S., Cheetham T. D.* Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: Treat with kids gloves. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 433–5.
- Peter M., Partsch C.-J., Sippell W. G.* Multisteroid analysis in children with terminal aldosterone biosynthesis defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1622–7.
- Peter M., Viemann M., Partsch C. J.* et al. Congenital adrenal hypoplasia: Clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of

the DAX-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2666–74.

Sandrini F., Farmakidis C., Kirschner L. S. et al Spectrum of mutations of the AAAS gene in Allgrove syndrome: Lack of mutations in six kindreds with isolated resistance to corticotrophin. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5433–7.

Ten S., New M., Maclaren N. Clinical review Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2909–22.

Torpy D. J., Bachmann A. W., Gnecchi J. E. et al Familial corticosteroid-binding globulin deficiency due to a novel null mutation: Association with fatigue and relative hypotension. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3692–3700.

Vaidya B., Pearce S., Kendall-Taylor P. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. Clin Endocrinol 2000; 53: 403–18.

Vallette-Kasic S., Barker A., Teinturier B. et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotropin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4529–35.

Velaphi S. C., Perlman J. M. Neonatal adrenal hemorrhage Clinical and abdominal sonographic findings. Clin Pediatr 2001; 40: 545–8.

Глава 166

Врожденная гиперплазия коры надпочечников и родственные заболевания

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) — это группа аутосомно-рецессивных наследственных нарушений биосинтеза кортизола (нормальный стероидогенез в надпочечниках рассматривался в гл. 164). При дефиците кортизола возрастает секреция АКТГ, что приводит к гиперплазии коркового вещества надпочечников и, как следствие, усиленному образованию промежуточных продуктов стероидогенеза. В зависимости от нарушений конкретных ферментативных этапов этого процесса могут возникать признаки и симптомы дефицита или избытка минералокортикоидов, неполной вирилизации или преждевременного полового развития у мальчиков и вирилизации или полового инфантилизма у девочек (рис. 166.1 и 166.2; табл. 166.1).

166.1. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

Недостаточность 21-гидроксилазы лежит в основе более 90% случаев ВГКН. Этот фермент (CYP21, P450c21) гидроксилирует прогестерон и 17-гидроксипрогестерон, превращая их соответственно в 11-дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол (см. рис. 164.1), предшественники альдостерона и кортизола. При наиболее тяжелой форме заболевания с синдромом потери соли имеется дефицит обоих этих гормонов. При несколько более легкой форме способность синтезировать альдостерон сохраняется, но значительно возрастает уровень андрогенов надпочечникового происхождения. Этот вариант носит название *простой вирилизующей формы ВГКН*. И ту и другую форму относят к *классической* недостаточности 21-гидроксилазы. При *неклассическом* заболевании уровень андрогенов возрастает в меньшей степени, а признаки их избытка появляются лишь после рождения.

Классическая недостаточность 21-гидроксилазы встречается с частотой 1:15 000–20 000 новорожденных. Синдром потери соли обнаруживается примерно у 75% больных грудного возраста, а у остальных имеется простая вирилизующая форма заболевания. Распространенность неклассической формы в общей популяции составляет около 1:1000, но среди отдельных этнических групп (например, евреев-ашкенази) этот вариант встречается гораздо чаще.

Генетика. 21-гидроксилаза стероидов кодируется двумя генами: *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*) и *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), расположенными на участке между локусами HLA-B и HLA-DR хромосомы 6p21.3 рядом с двумя генами 4-го компонента комплемента (*C4A* и *C4B*). В этот кластер входят и многие другие гены. Активным геном 21-гидроксилазы является *CYP21*. Последовательность нуклеотидов в гене *CYP21P* на 98% совпадает с последовательностью *CYP21*, но из-за 9 присутствующих в нем мутаций он не транскрибируется (псевдоген). Более 90% мутаций, приводящих к недостаточности 21-гидроксилазы, представляют собой рекомбинации между *CYP21* и *CYP21P*. Примерно 20% из них составляют делеции, произошедшие при



Рис. 166.1. (А) 6-летняя девочка с вирулизирующей формой ВГКН. Рост соответствует 8,5 годам, а костный возраст — 13 годам. Экскреция 17-кетостероидов с мочой — 50 мг/сут. (Б) Увеличение клитора и сращение половых губ. (В) 5-летний брат девочки, показанной на фото А. Рост соответствует 8 годам, а костный возраст — 12,5 годам. Экскреция 17-кетостероидов с мочой — 36 мг/сут



Рис. 166.2. Трое детей с женским псевдогермафродитизмом при нелеченной ВГКН. Все трое при рождении были ошибочно сочтены мальчиками, и у всех троих имелся женский набор хромосом. Дети, показанные на А и Б, страдали синдромом потери соли, диагноз был установлен в раннем грудном возрасте. (В) Годовальный ребенок; обращение к врачу по поводу двустороннего крипторхизма. Нормальное расположение мочеиспускательного канала в «половом члене». Столь полная степень маскулинизации у девочек с ВГКН встречается редко; большинство таких больных страдают потерей соли

Таблица 166.1

Диагностика и лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников

Заболевание	Признаки и симптомы	Лабораторные данные	Лечение
Врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников	Кризис потери соли Мужской псевдогермафродитизм	Низкий уровень всех стероидных гормонов со снижением или отсутствием реакции на АКТГ При мужском псевдогермафродитизме снижение или отсутствие реакции на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) ↑ АКТГ ↑ Активность ренина плазмы	Введение глюко- и минералокортикоидов Добавки натрия хлорида Гонадэктомия при мужском псевдогермафродитизме Заместительная терапия половыми гормонами в соответствии с полом воспитания
Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы	Классическая форма: Синдром потери соли Мужской и женский псевдогермафродитизм Преждевременное пубархе Нарушение полового развития	↑↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень Δ^5 -стероидов (прегненолона, 17-ОН-прегненолона, ДЭА и их метаболитов в моче) ↑ АКТГ ↑ Активность ренина плазмы Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюко- и минералокортикоидов Добавки натрия хлорида Хирургическая коррекция наружных половых органов и заместительная терапия половыми гормонами в соответствии с полом воспитания
	Неклассическая форма: Преждевременное пубархе, нарушение полового развития и менструального цикла, гирсутизм, угревая сыпь, бесплодие	↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень Δ^5 -стероидов (прегненолона, 17-ОН-прегненолона, ДЭА и их метаболитов в моче) ↑ Отношение Δ^5/Δ^4 -стероидов в крови и моче Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов
Недостаточность 21-гидроксилазы	Классическая форма: Кризис потери соли Женский псевдогермафродитизм Постнатальная вирилизация	↑↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень 17-ОН-прогестерона и прегнантриола ↑↑ Уровень андрогенов в крови и их метаболитов в моче. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина плазмы Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами Добавки натрия хлорида Пластика влагалища и уменьшение клитора при женском псевдогермафродитизме
	Неклассическая форма: Преждевременное пубархе, нарушение полового развития и менструального цикла, гирсутизм, угревая сыпь, бесплодие	↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень 17-ОН-прогестерона и прегнантриола ↑ Уровень андрогенов в крови и их метаболитов в моче Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов
Недостаточность 11 β -гидроксилазы	Классическая форма: Женский псевдогермафродитизм Постнатальная вирилизация мальчиков и девочек Артериальная гипертензия	↑↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень соединения S и дезоксикортикостерона в крови и их метаболитов в моче ↑↑ Уровень андрогенов в крови и их метаболитов в моче. ↑ АКТГ. ↓ Активность ренина плазмы Гипокалиемия. Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов Пластика влагалища и уменьшение клитора при женском псевдогермафродитизме
	Неклассическая форма: Преждевременное пубархе, нарушение полового развития и менструального цикла, гирсутизм, угревая сыпь, бесплодие	↑ Исходный и стимулированный АКТГ уровень соединения S и дезоксикортикостерона в крови и их метаболитов в моче ↑ Уровень андрогенов в крови и их метаболитов в моче Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов
Недостаточность 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы	Мужской псевдогермафродитизм Гипогонадизм Артериальная гипертензия	↑↑ Уровень дезоксикортикостерона, 18-ОН-дезоксикортикостерона, кортикостерона, 18-ОН-кортикостерона ↓ Уровень 17 α -гидроксилированных стероидов и слабая реакция на АКТГ ↓ Активность ренина плазмы. ↑ АКТГ Гипокалиемия. Снижение уровня надпочечниковых стероидов после введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов Хирургическая коррекция наружных половых органов и заместительная терапия половыми гормонами при мужском псевдогермафродитизме в соответствии с полом воспитания

неравном кроссинговере между *CYP21* и *CYP21P* в мейозе, а остальные возникают вследствие рецессивных переносов вредных мутаций с *CYP21P* на *CYP21* (*конверсия генов*).

Повреждающие мутации псевдогена *CYP21P*, перенесенные на ген *CYP21*, по-разному сказываются на ферментативной активности. При некоторых из них синтез фермента вообще не происходит, другие же представляют собой миссенс-мутации, т. е. приводят к заменам аминокислот в структуре белка, при которых фермент сохраняет 1–50% нормальной активности. Тяжесть заболевания зависит от характера мутаций. Так, больные с синдромом потери соли являются носителями мутаций в обоих аллелях гена, что полностью лишает белок ферментативной активности. У смешанных гетерозигот по разным мутациям тяжесть заболевания определяется в основном степенью сохранности менее поврежденного аллеля.

Клинические проявления

Дефицит альдостерона и кортизола. Поскольку 21-гидроксилирование необходимо для синтеза как кортизола, так и альдостерона, при самой тяжелой форме болезни, характеризующейся потерей соли, имеется дефицит обоих гормонов. На долю этой формы приходится около 75% случаев классической недостаточности 21-гидроксилазы. Проявления дефицита кортизола и альдостерона, как и механизмы развития соответствующих признаков и симптомов, в принципе не отличаются от описанных в гл. 165. Они включают прогрессирующую потерю массы тела, анорексию, рвоту, обезвоживание, слабость, артериальную гипотонию, гипогликемию, гипонатриемию и гиперкалиемию. Все эти симптомы обычно проявляются в 2-недельном возрасте. В отсутствие лечения уже через несколько дней или недель развиваются сосудистый коллапс, сердечные аритмии и наступает смерть.

От первичной надпочечниковой недостаточности, имеющей другие причины, ВГКН отличается тем, что при этом заболевании накапливаются предшественники стероидных гормонов, образующиеся на этапах биосинтеза, предшествующих заблокированной ферментативной реакции. Из-за дефицита кортизола возрастает секреция АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и увеличению уровня предшественников в сотни раз. При недостаточности 21-гидроксилазы возрастают концентрации 17-гидроксипрогестерона и прогестерона. Прогестерон и, вероятно, другие метаболиты дей-

ствуют как антагонисты минералокортикоидных рецепторов и поэтому усиливают проявления дефицита альдостерона.

Избыток андрогенов в пренатальном периоде. Накапливающийся в избытке 17-гидроксипрогестерон переходит на путь синтеза андрогенов. Это обуславливает секрецию надпочечниками большого количества андростендиона, который на периферии превращается в тестостерон. Усиленный синтез андрогенов при недостаточности 21-гидроксилазы начинается у плода на 8–10-й неделе внутриутробного периода, нарушая формирование женских наружных половых органов (см. рис. 166.1 и 166.2).

На ранних стадиях внутриутробного развития наружные половые органы плодов мужского и женского пола одинаковы (см. гл. 172). В норме у плода женского пола из полового бугорка образуется клитор, из уретральных складок — малые половые губы, а из губно-мошоночных складок — большие половые губы. У плода мужского пола наружные половые органы формируются под влиянием тестостерона, который секретируют яички. Половой бугорок увеличивается и образует головку полового члена, уретральные складки соединяются в тело полового члена и мочеиспускательный канал, а губно-мошоночные складки срачиваются, образуя мошонку. Под влиянием тестостерона происходит также превращение вольфовых протоков в мужские внутренние половые структуры — предстательную железу, семявыводящие пути и придатки яичек, но для этого необходим более высокий уровень тестостерона, чем для формирования наружных половых органов. На развитие женских внутренних половых структур (шейки и тела матки и маточных труб) тестостерон не влияет. У плодов мужского пола эти структуры атрофируются под действием фактора регрессии мюллеровых протоков, который секретируется яичками.

Таким образом, при секреции надпочечниками плода большого количества андрогенов у девочек происходит маскулинизация наружных половых органов. Это проявляется увеличением клитора и частичным или полным сращением половых губ. Влагалище и уретра обычно имеют общее отверстие (мочеполовой синус). Клитор может быть настолько велик, что напоминает половой член, а поскольку уретра открывается ниже, новорожденных девочек иногда принимают за мальчиков с гипоспадией и крипторхизмом. При недостаточности 21-гидроксилазы с потерей соли степень вирили-

зации еще больше. Внутренние половые органы остаются нормальными, так как у девочек из-за отсутствия яичек фактор регрессии мюллеровых протоков не вырабатывается.

У девочек, головной мозг которых во внутриутробном периоде подвергался воздействию высокого уровня андрогенов, может меняться половое поведение. Они часто играют с машинками, а не с куклами. В зрелом возрасте у них слабо выражен материнский инстинкт. Среди них много лесбиянок, но большинство все же гетеросексуальны и мало кто причисляет себя к мужчинам.

У мальчиков с этим заболеванием наружные половые органы имеют нормальное строение, и диагноз поэтому нередко устанавливают лишь после появления признаков надпочечниковой недостаточности. Поскольку болезнь протекает быстро, вероятность смерти у мальчиков выше, чем у девочек. В настоящее время во многих странах существуют программы массового обследования новорожденных на ВГКН.

Избыток андрогенов в постнатальном периоде. В отсутствие правильного лечения у больных детей обоего пола развиваются дополнительные признаки избытка андрогенов. У мальчиков с простой вирилизирующей формой недостаточности 21-гидроксилазы болезнь обычно распознается поздно, поскольку при рождении они выглядят нормальными, а надпочечниковая недостаточность у них развивается редко.

Признаки избыточной секреции андрогенов включают ускорение соматического роста и созревания костей. Поэтому в детском возрасте больные отличаются высоким ростом, но из-за преждевременного закрытия эпифизарных зон для больных зрелого возраста характерна низкорослость (см. рис. 166.1). Мышцы могут быть чрезмерно развиты, отмечается раннее лобковое и подмышечное оволосение, появляются угри и снижается тембр голоса. У мальчиков увеличиваются половой член, мошонка и предстательная железа, но яички обычно остаются маленькими, особенно в сравнении с размером полового члена. Иногда в яичках присутствуют эктопированные клетки коры надпочечника, которые гиперплазируются подобно клеткам самой коры и формируют опухоли яичек (см. гл. 174). У девочек продолжает увеличиваться клитор (см. рис. 166.1). Несмотря на сохранность внутренних половых органов, молочные железы не развиваются и менструации отсутствуют.

Сходные, но менее выраженные признаки избыточной секреции андрогенов наблюдаются и при неклассической форме недостаточности 21-гидроксилазы. В этих случаях уровень кортизола и альдостерона нормальный, наружные половые органы у девочек также имеют обычное строение. У детей обоего пола может иметь место преждевременное пубархе и раннее лобковое и подмышечное оволосение, а у женщин в дальнейшем — гирсутизм, угревая сыпь, нарушение менструального цикла и бесплодие. Однако у многих больных заболевание протекает бессимптомно.

Лабораторные исследования (см. табл. 166.1). При синдроме потери соли все лабораторные показатели типичны для дефицита кортизола и альдостерона: гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, а часто и гипогликемия. Однако эти сдвиги развиваются не ранее, чем через 1–2 нед. после рождения. Содержание 17-гидроксипрогестерона в плазме значительно повышено, но в первые 2–3 дня жизни оно высокое и у детей без недостаточности 21-гидроксилазы, особенно у больных или недоношенных. Суточный ритм 17-гидроксипрогестерона устанавливается одновременно с суточным ритмом кортизола и повторяет его. Уровень этого предшественника максимален по утрам и минимален ночью. Уровень кортизола в плазме у больных с синдромом потери соли, как правило, снижен. При простой вирилизирующей форме заболевания он часто остается нормальным, но оказывается явно ниже того, который должен быть при данном содержании АКТГ и 17-гидроксипрогестерона. Кроме 17-гидроксипрогестерона, в плазме больных девочек повышен уровень андростендиона и тестостерона. У мальчиков повышение уровня тестостерона выявить невозможно, поскольку у них в грудном возрасте содержание гормона и без того значительно выше, чем у детей более позднего возраста. Содержание 17-кетостероидов и прегнантриола в моче повышено, но в настоящее время эти показатели определяют редко, поскольку взять пробу крови у грудных детей гораздо легче, чем собирать суточную мочу. Уровень АКТГ повышен, но диагностическая ценность его определения не превышает ценности определения 17-гидроксипрогестерона. Активность ренина плазмы повышена, а содержание альдостерона в крови оказывается слишком низким, не соответствующим активности ренина. Однако в первые дни жизни активность ренина высока и у здоровых детей.

Наиболее надежным диагностическим методом для выявления недостаточности 21-гидроксилазы является определение уровня 17-гидроксипрогестерона до и через 30 или 60 мин после одномоментного внутривенного введения 0,125–0,25 мг тетракозактина (АКТГ_{1–24}). Существуют номограммы, по которым здоровых детей легко отличить от больных с неклассической и классической недостаточностью 21-гидроксилазы. У гетерозиготных носителей этого аутосомно-рецессивного заболевания содержание 17-гидроксипрогестерона после введения АКТГ обычно возрастает несколько больше, чем у детей без генетического дефекта, хотя показатели в значительной степени перекрываются.

Дополнительные исследования. Состояния, проявляющиеся признаками гермафродитизма, подробнее обсуждаются в гл. 178. У ребенка с наружными половыми органами промежуточного типа прежде всего необходимо тщательно исследовать их строение, найти отверстие мочеиспускательного канала, прощупать мошонку или половые губы и паховые области, а также выяснить наличие других анатомических аномалий. Если удастся нащупать гонады, то это почти всегда яички, т. е. генетический пол ребенка — мужской. Присутствие или отсутствие матки и локализацию гонад устанавливают с помощью УЗИ. Для быстрого установления генетического пола ребенка определяют кариотип, исследуя X- и Y-хромосомы в интерфазных ядрах методом FISH. Все эти данные позволяют сообщить родителям генетический пол и особенности строения наружных половых органов ребенка еще до получения результатов гормональных исследований. При женском псевдогермафродитизме обнаружение матки и влагалища путем введения контраста в мочеполовый синус помогает выработать плана хирургического лечения.

Пренатальная диагностика и лечение. Недостаточность 21-гидроксилазы у плода можно диагностировать в конце I триместра или в течение II триместра беременности путем анализа ДНК в пробах ворсин хориона или амниоцитах. Обычно такие исследования проводят лишь в тех случаях, когда в семье уже есть ребенок с подобными отклонениями. Чаще всего выясняют наличие наиболее распространенных мутаций гена *CYP21*, но если в семье уже есть больной ребенок, с которым можно провести генетическое сравнение, то легче исследовать соседние высокополиморфные микросателлитные маркеры.

Пренатальная диагностика нужна не только для генетического консультирования, но и для лечения плода женского пола. При риске рождения ребенка с женским псевдогермафродитизмом беременной женщине назначают дексаметазон (в суточной дозе 20 мкг/кг в 2–3 приема), который легко проникает через плаценту. Это подавляет секрецию стероидов, в том числе андрогенов, надпочечниками плода. Лечение, начатое на 6-й неделе беременности, предотвращает вирилизацию наружных половых органов плода женского пола. Затем выполняют биопсию ворсин хориона для определения пола и генотипа плода. Лечение продолжают только в случае плода женского пола. Анализ ДНК в клетках плода, выделенных из крови матери, позволяет раньше установить его пол и определить дефект гена *CYP21* у плода женского пола, но такое исследование не слишком доступно. Неблагоприятные эффекты пренатального лечения дексаметазоном не описаны, хотя данных для оценки отдаленных последствий такого лечения (особенно для мальчиков и здоровых девочек) пока недостаточно. К побочным эффектам дексаметазона у матери относятся отеки, чрезмерная прибавка массы тела, артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе, кушингоидные черты лица и полосы растяжения.

Массовое обследование новорожденных. Поскольку дефект 21-гидроксилазы у мальчиков часто диагностируется лишь после развития тяжелой надпочечниковой недостаточности, во многих штатах США и других странах проводится скрининг новорожденных на эту патологию. Уровень 17-гидроксипрогестерона параллельно с показателями других врожденных заболеваний (гипотиреоз и фенилкетонурия) определяют в высушенной на фильтровальной бумаге капле крови из пятки. При получении аномальных результатов примерно в 2-недельном возрасте следует повторно определить уровень 17-гидроксипрогестерона. У детей с синдромом потери соли к этому возрасту часто развиваются электролитные сдвиги, но симптомы заболевания обычно еще слабо выражены. Поэтому скрининг новорожденных способствует предотвращению многих случаев гипoadrenalового криза у больных мальчиков. Неклассическую форму болезни трудно выявить методами, используемыми при массовом обследовании новорожденных, но эта форма не сопровождается надпочечниковой недостаточностью и поэтому с клинической точки зрения менее значима.

Главная трудность современных программ массового обследования новорожденных на недостаточность 21-гидроксилазы заключается в слишком низком уровне 17-гидроксипрогестерона. Очень часто получают ложноположительные результаты, т. е. используемый метод обладает высокой чувствительностью, но малой специфичностью. Это особенно сказывается при обследовании недоношенных детей. Генотипирование *CYP21* обладает гораздо более высокой специфичностью, но доступно далеко не везде.

Лечение

Заместительная глюкокортикоидная терапия. Дефицит кортизола восполняют экзогенными глюкокортикоидами, которые подавляют также избыточную продукцию андрогенов корой надпочечников и тем самым предотвращают ускорение роста и созревания костей и вирилизацию. Нередко приходится вводить более высокие дозы глюкокортикоидов, чем те, которые необходимы при других формах надпочечниковой недостаточности. Обычно назначают внутрь гидрокортизон в суточной дозе 10–20 мг/м² в три 3. В периоды стресса (например, при инфекционных заболеваниях или хирургических вмешательствах) эти дозы удваивают или утраивают.

При классической недостаточности 21-гидроксилазы глюкокортикоидная терапия должна продолжаться неопределенно долго, но при неклассической форме болезни она требуется лишь при наличии признаков избытка андрогенов. Лечение должно быть строго индивидуальным. Желательно поддерживать рост в пределах процентильных границ. Превышение верхнего процентиля роста указывает на недостаточность терапии, а скорость роста ниже нижнего процентиля часто свидетельствует о передозировке препаратов. На передозировку указывает и чрезмерная прибавка массы тела. Необходимо следить за половым развитием ребенка. Созревание скелета оценивают по костному возрасту, определяемому с помощью серийных рентгенограмм кистей рук. Кровь для определения уровня гормонов, в частности 17-гидроксипрогестерона и андростендиона, следует брать до приема утренней порции препарата или в другое время с учетом срока его приема. Как правило, уровень 17-гидроксипрогестерона должен находиться на верхней границе нормы или быть нормальным при многократных определениях. Близкий к нижней границе нормы уровень этого соединения обычно

регистрируется лишь при передозировке глюкокортикоидов.

В большинстве случаев адекватное лечение обеспечивает своевременное начало менструаций. При недостаточном лечении менархе может запаздывать.

При простой вирилизующей форме болезни, особенно у мальчиков, диагноз редко устанавливают до 3–7-летнего возраста, когда костный возраст может уже на 5 лет опережать хронологический. В ряде случаев, особенно если костный возраст превышает 12 лет, на фоне лечения наблюдается истинное преждевременное половое развитие. Это объясняется тем, что при соответствующей степени зрелости гипоталамуса подавление продукции надпочечниковых андрогенов стимулирует секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. В таких случаях можно применять аналоги ГнРГ, например лейпролид.

У мужчин с дефицитом 21-гидроксилазы при недостаточной кортикостероидной терапии в яичках могут возникать опухоли из остатков надпочечниковой ткани. Увеличение доз глюкокортикоидов обычно приводит к их обратному развитию. Оценке характера и степени распространения опухоли помогают МРТ яичек, УЗИ и цветное доплеровское исследование. В случае опухолей, резистентных к стероидной терапии, выполняют щадящую хирургическую операцию.

Заместительная минералокортикоидная терапия. При синдроме потери соли (т. е. дефиците альдостерона) необходима заместительная терапия флудрокортизоном. В первые месяцы жизни больные нуждаются в очень большом количестве минералокортикоидов. Флудрокортизон обычно назначают в суточной дозе 0,1–0,3 мг в 2 приема, а иногда и 0,4 мг, причем часто требуется дополнительно вводить натрий (1–3 г поваренной соли). В более позднем возрасте состояние ребенка поддерживают обычно меньшими дозами флудрокортизона (0,05–0,1 мг/сут). В ряде случаев простую вирилизующую форму болезни, несмотря на нормальный уровень альдостерона, легче компенсировать добавлением к гидрокортизону небольших доз флудрокортизона. Тахикардия и артериальная гипертония — признаки передозировки минералокортикоидов. У детей раннего грудного возраста на фоне лечения необходимо часто определять уровни электролитов в сыворотке крови. Полезным показателем адекватности терапии является активность ренина плазмы; ее следует поддерживать на нор-

мальном или близком к нему уровне, не добиваясь большего снижения.

Для улучшения результатов лечения можно дополнительно назначать антиандроген с ингибитором ароматазы (блокирующим превращение андрогенов в эстрогены) и ГР с агонистами ГнРГ или без них. В плохо поддающихся лечению случаях прибегают к адреналэктомии.

Хирургическая коррекция наружных половых органов промежточного типа. При выраженной вирилизации женских наружных половых органов проводят их хирургическую коррекцию. Девочек обычно оперируют в 4–12-месячном возрасте. Размеры клитора уменьшают, частично иссекая его с сохранением нервно-сосудистого пучка. Одновременно выполняют пластику влагалища и разделение мочеполювого синуса. В подростковом возрасте часто требуется ревизия результатов операции.

Все отрицательные и положительные стороны хирургической коррекции наружных половых органов девочки необходимо подробно обсуждать с родителями. Отдаленные результаты такого рода операций изучены недостаточно. При определении пола и воспитания ребенка с наружными половыми органами промежточного типа обычно исходят из влияния корригирующих операций на перспективы половой жизни и фертильности. Однако в обществе и среди некоторых врачей такой подход встречает возражения, поскольку при этом игнорируется возможность ошибки пренатального определения генетического пола, а больной, кроме того, не может самостоятельно решать свою судьбу. С этой точки зрения, оперативное вмешательство нужно отложить до того времени, когда больной сам сумеет принять решение относительно необходимости лечения и коррекции наружных половых органов в желательном для него направлении. Пока неясно, приемлема ли такая практика в современном обществе.

166.2. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ

Этиология. В основе недостаточности 11 β -гидроксилазы лежит мутация гена *CYP11B1*, расположенного на хромосоме 8q24. Этот ген кодирует фер-

мент, катализирующий гидроксирование 11-го углеродного атома 11-дезоксикортизола, приводящее к образованию кортизола. При недостаточности фермента кортизол не образуется и возрастает уровень АКТГ. Вследствие этого накапливаются предшественники, особенно 11-дезоксикортизол и дезоксикортикостерон, которые вступают на путь синтеза андрогенов, как это происходит и при недостаточности 21-гидроксилазы. Однако в этих случаях ген *CYP11B2*, кодирующий альдостеронсинтазу, не поврежден и синтез альдостерона не нарушается.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы отвечает за 5–8% случаев ВГКН и встречается с частотой 1:100 000–250 000 новорожденных. Выявлено более 30 различных мутаций гена *CYP11B1*. Болезнь наиболее распространена среди израильских евреев, выходцев из Северной Африки (1:15 000–17 000). Почти все больные этой этнической группы являются носителями мутации, приводящей к замене аргинина в положении 448 на гистидин (R448H) в молекуле фермента. Недостаточность 11 β -гидроксилазы проявляется тяжелой классической и, реже, более легкой неклассической формой.

Клинические проявления. Хотя образование кортизола резко снижается, синтез альдостерона сохраняется; при интактности альдостеронсинтазы из прогестерона образуется и некоторое количество кортикостерона. Поэтому у больных практически отсутствуют такие признаки надпочечниковой недостаточности, как артериальная гипотония, гипогликемия, гипонатриемия и гиперкалиемия. Примерно у 60–70% больных развивается артериальная гипертония, но они в течение многих лет могут обходиться без лечения. Артериальная гипертония обуславливается, по-видимому, высоким уровнем дезоксикортикостерона, который обладает минералокортикоидной активностью, или его метаболитов. После начала лечения гидрокортизоном могут временно возникать признаки минералокортикоидной недостаточности. Причиной этого служит, вероятно, острое подавление секреции дезоксикортикостерона на фоне атрофии клубочковой зоны в условиях хронического снижения активности ренина плазмы.

Для недостаточности 11 β -гидроксилазы характерны те же признаки и симптомы, что и для 21-гидроксилазы.

Лабораторные исследования. В плазме повышен уровень 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона. Поскольку дезоксикортикостерон и его метаболиты обладают минералокортикоидной

активностью, активность ренина плазмы падает, что приводит к снижению и уровня альдостерона, несмотря на сохранность ферментов его синтеза. Иногда развивается гипокалиемический алкалоз.

Лечение. Применяют гидрокортизон в тех же дозах, что и при недостаточности 21-гидроксилазы. У больных грудного возраста иногда возникает необходимость в кратковременном применении минералокортикоидов. В остальных случаях это обычно не требуется. Артериальная гипертония часто устраняется приемом глюкокортикоидов, но при длительной гипертонии приходится прибегать и к другим средствам; лучше всего использовать блокаторы кальциевых каналов.

166.3. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 3 β -ГИДРОКСИСТЕРОИД- ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Этиология. Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы встречается менее чем у 2% больных с ВГКН. Этот фермент необходим для превращения Δ^5 -стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, ДЭА) в Δ^4 -стероиды (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион). При недостаточности фермента нарушается синтез кортизола, альдостерона и андростендиона, но возрастает секреция ДЭА (см. рис. 164.1). 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа экспрессируется в коре надпочечников и половых железах и кодируется геном *HSD3B2*, расположенным на хромосоме 1. У больных с недостаточностью этого фермента обнаружено более 30 различных мутаций его гена.

Клинические проявления. При классической форме болезни не синтезируется ни кортизол, ни альдостерон, поэтому у больных грудного возраста могут возникать кризы, связанные с потерей соли. Дефицит андростендиона и тестостерона приводит к недостаточной вирилизации мальчиков. У них наблюдаются гипоспадии, а иногда и раздвоение мошонки и крипторхизм. Из-за повышения уровня ДЭА, обладающего слабой андрогенной активностью, у девочек отмечается некоторая вирилизация с увеличением клитора. Избыточная секреция ДЭА может быть причиной преждевременного адренархе. В подростковом и зрелом возрасте у женщин

наблюдаются нарушения менструального цикла и синдром поликистоза яичников. Для мальчиков характерна та или иная степень гипогонадизма, хотя появление вторичных половых признаков не исключено. О дефекте фермента в яичках свидетельствует высокое отношение Δ^5 - Δ^4 -стероидов в сперме.

Лабораторные исследования. Основным признаком данного заболевания — значительное повышение в плазме уровня Δ^5 -стероидов (17-гидрокси-прегненолона и ДЭА), образующихся выше заблокированной ферментативной реакции. Поскольку вне надпочечников и гонад активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы сохраняется, у больных может возрасти также уровень 17-гидрокси-прогестерона, что иногда приводит к ошибочному диагнозу недостаточности 21-гидроксилазы. При заболевании, сопровождающемся потерей соли, повышена активность ренина плазмы.

Легкое или умеренное повышение уровня ДЭА в сыворотке крови часто обнаруживается у детей с преждевременным адренархе и у женщин с признаками избыточной секреции андрогенов. Считается, что при этом имеется неклассическая форма недостаточности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Однако в большинстве таких случаев не находят мутаций гена *HSD3B2*. По-видимому, истинная неклассическая форма этой болезни встречается крайне редко.

Лечение. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, больные нуждаются в заместительной глюкокортикоидной и минералокортикоидной терапии соответственно гидрокортизоном и флудрокортизоном. При неполной вирилизации у больных, которых собираются воспитывать как мальчиков, размеры полового члена можно увеличить несколькими инъекциями депо-препаратов тестостерона в раннем грудном возрасте. Введение тестостерона может оказаться необходимым и в период полового развития.

166.4. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 17-ГИДРОКСИЛАЗЫ

Этиология. Недостаточность 17-гидроксилазы лежит в основе менее 1% случаев ВГКН. Один и тот же фермент CYP17 катализирует две разных

реакции: во-первых, 17-гидроксилирование прегненолона и прогестерона с образованием соответственно 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона; во-вторых, 17,20-лиазную реакцию, в результате которой 17-гидроксипрегненолон превращается в ДЭА и (в меньшей степени) 17-гидроксипрогестерон превращается в Δ^4 -андростендион. ДЭА и андростендион служат предшественниками тестостерона и эстрогенов (см. рис. 164.1). 17-гидроксилаза экспрессируется в коре надпочечников и половых железах и кодируется геном, расположенным на хромосоме 10. Большинство мутаций этого гена сказывается как на гидроксилазной, так и на лиазной активности фермента, но некоторые снижают только одну из его активностей.

Клинические проявления и лабораторные исследования. У больных с недостаточностью 17-гидроксилазы не синтезируется кортизол, но сохраняется способность к синтезу кортикостерона. Поскольку кортикостерон обладает относительно высокой глюкокортикоидной активностью, надпочечниковая недостаточность в таких случаях не развивается. Однако в избытке образуется и непосредственный предшественник кортикостерона — дезоксикортикостерон, что может привести к развитию артериальной гипертонии, гипокалиемии и снижению секреции ренина и альдостерона, как при недостаточности 11-гидроксилазы. В то же время, в отличие от последнего заболевания, у больных с недостаточностью 17-гидроксилазы снижается синтез половых гормонов. Мальчики в этих случаях имеют женский фенотип (но в половых губах или паховых областях прощупываются гонады) или наружные половые органы промежуточного типа (мужской псевдогермафродитизм). У девочек обычно пубертатный период не наступает в соответствующее время. Возможность недостаточности 17-гидроксилазы у девочек следует учитывать при дифференциальной диагностике первичного гипогонадизма (см. гл. 176). Помимо повышения уровня дезоксикортикостерона, снижения активности ренина и содержания альдостерона и 17-гидроксилированных стероидов, для недостаточности 17-гидроксилазы характерно отсутствие реакции кортизола и половых стероидов на введение АКТГ и ХГ соответственно.

Лечение. Для подавления секреции дезоксикортикостерона и, тем самым, устранения артериальной гипертонии при недостаточности 17-гидроксилазы необходима заместительная глюкокор-

тикоидная терапия. Могут потребоваться и другие гипотензивные средства. Девочкам пубертатного возраста нужна заместительная терапия эстрогенами. Детям генетически мужского пола в зависимости от выбранного пола воспитания вводят либо андрогены, либо эстрогены. Как и при синдроме резистентности к андрогенам (см. гл. 178), у генетических мальчиков, которых собираются воспитывать как девочек, во время или до начала полового созревания необходима гонадэктомия во избежание злокачественного перерождения яичек, находящихся в брюшной полости.

166.5. ЛИПОИДНАЯ ГИПЕРПАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Этиология. Описано не более 100 случаев этого заболевания, причем большинство больных — жители Японии. При липоидной гиперплазии надпочечников в коре этих желез и половых железах накапливается большое количество холестерина и липидов, что сопровождается тяжелым нарушением всех этапов синтеза стероидных гормонов. Обычно в этих случаях находят мутации гена, кодирующего StAR, который переносит холестерин с наружной на внутреннюю мембрану митохондрий. У 2 больных обнаружены мутации гена, кодирующего P450scc.

Некоторое количество холестерина проникает в митохондрии даже в отсутствие StAR. Поэтому следовало бы ожидать, что стероидогенез при этом заболевании в какой-то степени сохраняется. Однако накопление холестерина в цитоплазме в конечном итоге приводит к гибели клеток. Во внутриутробном периоде это происходит в надпочечниках и яичках, но не в яичниках, в которых синтез стероидов начинается только в период полового развития. Поэтому холестерин в яичниках не накапливается и они сохраняют способность к выработке эстрогенов.

Плацента также синтезирует эстрогены, необходимые для поддержания беременности. Однако здесь синтез стероидов протекает без участия StAR, поэтому мутации его гена не приводят к гибели плода.

Клинические проявления. При липоидной гиперплазии надпочечников обычно отсутствует синтез всех надпочечниковых стероидов, вследствие чего это заболевание легко принять за гипоплазию надпочечников. Очень часто развивается синдром

потери соли, многие больные дети погибают в грудном возрасте. У плодов с генетическим мужским полом андрогены не синтезируются и поэтому, несмотря на наличие яичек, формируется женский фенотип. Генетические девочки при рождении имеют нормальный фенотип; в период полового развития у них могут сохраняться процессы феминизации с менструальными кровотечениями. Однако в дальнейшем, когда гранулезные клетки яичников гибнут из-за накопления холестерина, первичный гипогонадизм развивается и у девочек.

Лабораторные исследования. Для липоидной гиперплазии надпочечников характерен низкий уровень стероидных гормонов, секретируемых как надпочечниками, так и половыми железами. Реакции на АКТГ и ХГЧ снижены или полностью отсутствуют. Активность ренина плазмы повышена.

Установлению диагноза способствуют лучевые методы исследования, с помощью которых у новорожденных обнаруживаются очень крупные надпочечники.

Лечение. Больные нуждаются в заместительной глюко- и минералокортикоидной терапии. Детей с генетическим мужским полом обычно воспитывают как девочек. Поэтому им, как и генетическим девочкам, в ожидаемые сроки полового развития необходимо вводить эстрогены.

166.6. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

Этиология. При этой редкой аутосомно-рецессивной патологии нарушено превращение кортикостерона в альдостерон. Данное заболевание подробнее всего исследовано у группы иранских евреев. В большинстве случаев находят мутации гена *CYP11B2*, который кодирует альдостеронсинтазу. Однако в некоторых семьях такие мутации отсутствовали. Альдостеронсинтаза катализирует три последних этапа синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона (11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и, наконец, 18-окисление). 11-гидроксилирование, необходимое для превращения дезоксикортикостерона в кортикостерон, может происходить и под действием родственного фермента *CYP11B1*, присутствующего в клубочковой зоне коры надпочечников и сохраняющего свою активность при данном заболевании. Поэтому у больных сохраняется способность к синтезу кортизола.

Раньше это заболевание разделяли на два типа: *недостаточность кортикостеронметилоксидазы типа I и II*, которые различаются только уровнем непосредственного предшественника альдостерона — 18-гидроксикортикостерона. При недостаточности фермента типа I его уровень снижен, а при недостаточности типа II — повышен. Это различие не зависит от характера мутаций и не имеет большого клинического значения.

Клинические проявления. У грудных детей с недостаточностью альдостеронсинтазы могут наблюдаться тяжелые нарушения электролитного обмена: гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз. Однако, поскольку синтез кортизола не нарушен, заболевание протекает не столь тяжело, как при синдроме потери соли, характерном для ВГКН с недостаточностью 21-гидроксилазы. Некоторые случаи у грудных детей вообще не диагностируются. Тем не менее позднее больные отстают в развитии и плохо растут. У взрослых заболевание часто протекает бессимптомно, хотя при снижении уровня натрия (например, при подготовке кишечника к бариевой клизме) и у них могут проявляться нарушения электролитного обмена.

Лабораторные исследования. У грудных детей повышена активность ренина плазмы и снижен уровень альдостерона. Иногда он не достигает нижней границы нормы, но всегда не соответствует степени гиперкалиемии и гиперренинемии. Содержание кортикостерона часто повышено. Как уже отмечалось, у некоторых больных значительно возрастает уровень 18-гидроксикортикостерона, но и низкая его концентрация не исключает диагноза. У взрослых членов семьи больного, у которых также повышен уровень 18-гидроксикортикостерона, нарушения электролитного обмена отсутствуют.

Лечение. Лечение сводится к введению достаточного количества флудрокортизона (0,05–0,3 мг в сутки) и/или поваренной соли для нормализации активности ренина плазмы. С возрастом симптомы потери соли обычно становятся менее выраженными, и необходимость в лекарственной терапии отпадает.

166.7. ГЛЮКОКОРТИКОИД ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Этиология. Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм

типа I) представляет собой аутосомно-доминантную форму низкорениновой артериальной гипертонии, при которой введение глюкокортикоидов быстро снижает уровень альдостерона. Столь необычный эффект глюкокортикоидов позволяет предположить, что при данном заболевании секреция альдостерона регулируется не ренин-ангиотензиновой системой, а АКТГ. Кроме того, глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм характеризуется избыточной продукцией 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола. Синтез этих стероидов требует активности 17-гидроксилазы (кодируемой геном *CYP17*), которая экспрессируется только в пучковой зоне коры надпочечников, и альдостеронсинтазы (ген *CYP11B2*), которая в норме присутствует только в клубочковой зоне. Все это означает, что при данном заболевании альдостеронсинтаза экспрессируется подобно родственному ферменту 11-гидроксилазе, кодируемой геном *CYP11B1*. В основе болезни лежит неравный кроссинговер в мейозе между генами *CYP11B1* и *CYP11B2*, расположенными близко друг к другу на хромосоме 8q24. Рядом с кодирующей последовательностью гена *CYP11B2* образуется дополнительный гибридный ген с регуляторной последовательностью гена *CYP11B1*. Это и приводит к «неправильной» экспрессии в пучковой зоне *CYP11B2*-подобного фермента, обладающего альдостеронсинтазной активностью.

Клинические проявления. У многих детей болезнь протекает бессимптомно и диагностируется при случайном обнаружении умеренной артериальной гипертонии (АД обычно на 30 мм рт. ст. выше, чем у здоровых членов семьи того же возраста). В других случаях артериальная гипертония более выражена и сопровождается головной болью, головокружением и нарушениями зрения. Установлению диагноза способствуют данные о высокой частоте ранней артериальной гипертонии и ранних инсультов в семейном анамнезе. Иногда выявляется хроническая гипокалиемия, но этот признак непостоянен и обычно слабо выражен.

Дробный прием дексаметазона в суточной дозе 25 мкг/кг снижает секрецию альдостерона. В случаях не слишком тяжелой и недлительной артериальной гипертонии снижается и АД.

Лабораторные исследования. Содержание альдостерона в плазме и моче повышено, а активность ренина плазмы снижена. Как отмечалось выше, иногда имеет место гипокалиемия. В плазме

и моче значительно повышен уровень 18-оксокортизола и 18-гидрокортизола. Молекулярно-генетическими методами легко обнаружить гибридный ген *CYP11B1/CYP11B2*. Однако эти методы доступны только в некоторых лабораториях.

Лечение. Назначают ежедневный прием глюкокортикоидов, обычно преднизона или дексаметазона. При необходимости эффекты альдостерона можно блокировать калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон или амилорид). При длительной артериальной гипертонии дополнительно используют антигипертензивные средства, например антагонисты кальция.

Учитывая аутосомно-доминантный способ наследования этого заболевания, больных из семей группы риска необходимо обследовать с целью раннего выявления артериальной гипертонии, которая в таких случаях поддается лечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Auchus R. J.* The genetics pathophysiology and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 101–19.
- Berenbaum S. A.* Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 173–92.
- Bose H. S., Sato S., Aisenberg J. et al* Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3636–9.
- Collett-Solberg P. F.* Congenital adrenal hyperplasia: From genetics and biochemistry to clinical practice: I. *Clin Pediatr* 2001; 40: 1–16.
- Collett-Solberg P. F.* Congenital adrenal hyperplasia: From genetics and biochemistry to clinical practice: II. *Clin Pediatr* 2001; 40: 125–32.
- Dluhy R. G.* Glucocorticoid remediable aldosteronism. *Endocrinologist* 2001; 11: 263–8.
- Forest M. G.* Prenatal diagnosis, treatment, and outcome in infants with congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997; 4: 209–17.
- Giacaglia L. R., Mendonca B. B., Madureira G. et al.* Adrenal nodules in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Regression after adequate hormonal control. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 415–9.
- Gmyrek G. A., New M. I., Sosa R. E., Poppas D. P.* Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2002; 109: E28.
- Katsumata N., Ohtake M., Hojo T. et al.* Compound heterozygous mutations in the cholesterol side chain cleaving

- enzyme (CYP11A) causing congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3808–13.
- Krege S., Walz K. H., Hauffa B. P. et al. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253–9.
- Levine L. S. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Rev* 2000; 21: 159–70.
- Merke D. P., Chrousos G. P., Eisenhofer G. et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343: 1362–8.
- Merke D. P., Cutler G. B. J. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 121–35.
- Meyer-Bahlburg H. F. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 155–71.
- Migeon C. J., Wisniewski A. B. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: Growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 193–206.
- New M. I. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: The United States experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 1–13.
- Nordenstrom A., Wedell A., Hagenfeldt L. et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-Hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108: E68.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 81–99.
- Premawardhana L. D., Hughes I. A., Read G. F. et al. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): The Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 327–32.
- Quintos J. B. Q., Vogiatzi M. G., Harbison M. D. et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1511–7.
- Schnitzer J. J., Donahoe P. K. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 137–54.
- Simard J., Ricketts M. L., Moisan A. M. et al. A new insight into the molecular basis of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocr Res* 2000; 26: 761–70.
- Tajima T., Fujieda K., Kouda N. et al. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3820–5.
- Therrell B. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15–30.
- Van Wyk J. J., Gunther D. F., Ritzen E. M. et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3180–90.
- White P. C. Steroid 11-beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 61–79.
- White P. C., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.

Глава 167

Синдром Кушинга

Причиной синдрома Кушинга является чрезмерно высокий уровень кортизола или других глюкокортикоидов в крови. Этот синдром может быть как ятрогенным, так и обусловленным усиленной секрецией эндогенного кортизола, будь то в результате опухоли надпочечников или других тканей или гиперсекреции АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга) (бокс 167.1).

Этиология. Синдром Кушинга в подавляющем числе случаев развивается вследствие длительного введения экзогенных глюкокортикоидов, особенно в больших дозах, применяемых при лечении лимфопролиферативных заболеваний. Диагноз обычно не представляет трудностей, но справиться с осложнениями такого лечения — гипергликемией, артериальной гипертонией, прибавкой массы тела, задержкой роста и остеопорозом — нелегко.

Эндогенный синдром Кушинга у детей чаще всего обусловлен *функционирующей опухолью коры надпочечников*. Такие опухоли обычно злокачественны, хотя встречаются и доброкачественные аденомы (см. гл. 169). Признакам избыточной секреции кортизола в этих случаях часто сопутствуют признаки гиперсекреции и других гормонов — андрогенов, эстрогенов и альдостерона.

Болезнь Кушинга, при которой из-за чрезмерной секреции АКТГ аденомой гипофиза развивается двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, в грудном возрасте встречается крайне редко, но у детей старше 7 лет это наиболее распространенная причина эндогенного гиперкортицизма. Такие аденомы часто очень малы и не выявляются лучевыми методами. Их называют *микроаденомами*. Они состоят преимущественно из хромофобных клеток

◆ **Бокс 167.1.** Причины гиперфункции коры надпочечников

Избыток андрогенов

- Врожденная гиперплазия коры надпочечников
 - Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21)
 - Недостаточность 11 β -гидроксилазы (P450c11)
 - Дефект 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы
- Опухоли
 - Рак
 - Аденома

Избыток кортизола (синдром Кушинга)

- Двусторонняя гиперплазия надпочечников
 - Гиперсекреция АКТГ (болезнь Кушинга)
 - Эктопическая секреция АКТГ
 - Экзогенное введение АКТГ
- Узелковая дисплазия коры надпочечников
- Пигментно-узелковая болезнь коры надпочечников (комплекс Карни)
- Опухоли
 - Рак
 - Аденома

Избыток минералокортикоидов (синдром артериальной гипертензии с гипокалиемией)

- Первичный гиперальдостеронизм
 - Альдостеронсекретирующая аденома
 - Двусторонняя микроузелковая гиперплазия коры надпочечников
 - Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм
- Опухоли
 - аденома
 - рак
- Избыток дезоксикортикостерона
 - ВГКН
 - Дефект 11 β -гидроксилазы (P450c11)
 - Дефект 17 α -гидроксилазы (P450c17)
- Опухоль (рак)
- Явный избыток минералокортикоидов
 - Недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы

Избыток эстрогенов (синдром надпочечниковой феминизации)

- Рак
- Аденома
- Опухоль, продуцирующая различные кортикостероиды

и нередко окрашиваются антителами к АКТГ и его предшественнику ПОМК.

АКТГ-зависимый синдром Кушинга, обусловленный *эктопической секрецией АКТГ*, у детей встречается редко, но может развиваться при островоклеточном раке поджелудочной железы, нейро-

бластоме или ганглионейробластоме, гемангиоэпителиоме, опухоли Вильямса и карциноиде тимуса.

Особую форму АКТГ-независимого синдрома Кушинга представляет собой *первичная пигментно-узелковая болезнь коры надпочечников*. Она проявляется обычно у лиц моложе 20 лет и бывает либо изолированной, либо (чаще) ей сопутствуют другие признаки семейного заболевания. Небольших размеров надпочечники в этих случаях содержат множество характерных мелких (< 4 мм в диаметре) пигментированных (черных) узелков. В них присутствуют крупные клетки, заполненные цитоплазмой и липофусцином. Между узелками кора надпочечников атрофирована. Эта патология надпочечников встречается как один из компонентов **комплекса Карни**, аутосомно-доминантного заболевания, включающего, кроме поражения надпочечников, лентиго и голубые родимые пятна на лице, миксомы сердца и кожи, опухоли гипофиза, щитовидной железы и яичек, а также пигментированные шванномы. Наблюдались и спорадические случаи комплекса Карни. Для этого заболевания характерен дефект генного локуса на хромосоме 2p16 и гена, кодирующего регуляторную субъединицу протеинкиназы А типа 1 α (на хромосоме 17q22–24).

Иногда АКТГ-независимый синдром Кушинга с узелковой гиперплазией или аденомой коры надпочечников развивается при *синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта*. Первые признаки появляются уже в грудном возрасте или несколько позднее. В основе этого синдрома лежит соматическая мутация гена, кодирующего белок G α , что приводит к снижению его ГТФазной активности и конститутивной активации аденилатциклазы. При возникновении такой мутации в ткани коры надпочечников синтез кортизола и деление клеток коры ускоряются независимо от АКТГ. К другим тканям, где встречаются активирующие мутации, относятся кости (в которых развивается фиброзная дисплазия), половые и щитовидная железы, а также гипофиз. Клинические проявления зависят от тканевой локализации дефекта.

Патология коры надпочечников (диффузная и узелковая гиперплазия, аденомы и, в редких случаях, рак) может быть частью синдрома МЭН типа I, аутосомно-доминантного заболевания, при котором у гомозигот инактивирован предполагаемый ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на хромосоме 11q13.

Клинические проявления. Признаки болезни отчетливо проявляются уже у грудных детей. В этом возрасте заболевание обычно протекает гораздо тяжелее, чем в тех случаях, когда его первые симптомы появляются позднее. Обращает на себя внимание круглое лицо с толстыми и красными щеками (лунообразное лицо) и общее ожирение. В случаях опухоли надпочечников часто отмечаются признаки маскулинизации: гипертрихоз лица и туловища, оволосение лобка, угри, снижение тембра голоса; у девочек — увеличение клитора. Усиленная вирилизация может сопровождаться ускорением роста, но обычно он замедлен и не достигает 3-го перцентиля для данного возраста. Нередко развивается артериальная гипертония, иногда приводящая к сердечной недостаточности. Больные предрасположены к инфекциям, которые могут закончиться смертельным сепсисом.

В более позднем возрасте первыми проявлениями болезни бывают медленно развивающееся ожирение и отставание в росте. Отложения жира особенно заметны на лице и туловище, конечности остаются худыми. Часто на бедрах и животе видны фиолетовые полосы растяжения. Половое развитие начинается позднее обычного; в других случаях у девочек после менархе развивается аменорея. Жалобы включают выраженную общую слабость, сильную головную боль и эмоциональную неустойчивость. Как правило, наблюдается остеопороз, который может приводить к патологическим переломам.

Лабораторные исследования. В норме уровень кортизола в крови максимален в 8 ч утра, а к полночи снижается более чем в 2 раза. Суточный ритм кортизола отсутствует лишь в раннем детстве. При синдроме Кушинга этот ритм исчезает, уровень гормона ночью и утром почти одинаков. В амбулаторных условиях трудно получать пробы крови в разное время суток, но содержание кортизола можно определять в пробах слюны, которые легко брать на дому в нужное время. Высокий уровень гормона в ночной порции слюны у детей с ожирением указывает на необходимость дальнейшего обследования.

Экскреция свободного кортизола с мочой повышена. Определения лучше всего проводить в пробах суточной мочи, а результаты выражать как количество кортизола (в мкг) на 1 г креатинина. Это отношение не зависит от размеров тела и полноты сбора мочи.

Проводят короткую пробу с дексаметазоном, назначая с 25–30 мкг (максимально 2 г) этого препарата в 11 ч вечера. В норме, но не при синдроме Кушинга уровень кортизола в плазме в 8 ч следующего утра оказывается ниже 5 мкг%.

Хотя у больных повышен уровень инсулина, толерантность к глюкозе часто бывает нарушенной. Содержание электролитов в сыворотке крови, как правило, нормальное, хотя может иметь место гипокалиемия, особенно при эктопической секреции АКТГ опухолями.

После установления диагноза синдрома Кушинга необходимо выяснить, обусловлен ли он аденомой гипофиза, эктопической опухолевой секрецией АКТГ или опухолевой секрецией кортизола. Концентрация АКТГ в последнем случае резко снижена, при эктопической секреции АКТГ — очень высока, а у больных с АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза может быть в норме. При АКТГ-зависимом синдроме Кушинга реакция АКТГ и кортизола на одномоментное внутривенное введение КРГ усилена, а при опухолях надпочечников — отсутствует. Проводят двухступенчатую пробу с дексаметазоном, назначая его в дозе 120 мкг/кг/сут (в 4 приема) в течение нескольких дней. У детей с гипофизарной болезнью Кушинга высокие (но не низкие) дозы дексаметазона снижают уровень кортизола в сыворотке крови, тогда как при АКТГ-независимой форме заболевания дексаметазон, как правило, не подавляет секрецию кортизола надпочечниками.

С помощью КТ удастся обнаружить практически любую опухоль надпочечника диаметром более 1,5 см. АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза выявляют с помощью МРТ, но часто они слишком малы и таким способом не определяются. Использование гадолиниевого контраста повышает чувствительность МРТ. Иногда для выяснения локализации опухоли приходится брать пробы крови из каменистой пазухи с обеих сторон, определяя концентрацию АКТГ до и после введения КРГ.

Дифференциальная диагностика. Синдром Кушинга следует подозревать у детей с ожирением, особенно если у них имеются полосы растяжения и артериальная гипертония. При простом ожирении дети обычно отличаются высоким ростом, тогда как для синдрома Кушинга характерны либо низкорослость, либо замедление скорости роста. Экскреция кортизола с мочой нередко возрастает и при простом ожирении, но в этих случаях уро-

вень кортизола в ночной порции слюны нормален, а прием даже низких доз дексаметазона снижает секрецию гормона.

Повышенный уровень кортизола и АКТГ в отсутствие клинических проявлений синдрома Кушинга отмечается при генерализованной резистентности к глюкокортикоидам. У таких больных симптомы могут вообще отсутствовать, но иногда наблюдается артериальная гипертония, гипокалиемия и преждевременное ложное половое развитие. Эти проявления обусловлены усиленной секрецией минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов вследствие повышенного уровня АКТГ. При резистентности к глюкокортикоидам обнаруживаются мутации гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор. Описан случай аденомы гипофиза с биохимическими признаками болезни Кушинга, но с отсутствием ее клинических проявлений. У этого больного было нарушено превращение кортизона в кортизол; в результате кортизол быстрее исчезал из крови, защищая больного от избытка гормона.

Лечение. При болезни Кушинга у детей методом выбора является транссфеноидальная микрохирургическая операция на гипофизе. Эффективность такого лечения (при сроке наблюдения менее 10 лет) составляет 60–80%. В большинстве случаев снижение концентрации кортизола в крови и моче в ближайшие сроки после операции позволяет рассчитывать на длительную ремиссию. При рецидивах проводят повторную операцию или облучение гипофиза.

Для лечения болезни Кушинга в зрелом возрасте применяют ципрогептадин — центральный антагонист серотонина, блокирующий секрецию АКТГ; отмена препарата обычно приводит к возобновлению болезни. У детей ципрогептадин используют редко. Перед операцией вводят ингибиторы стероидогенеза (метирапон, кетоконазол, аминоглутетимид) с целью нормализации уровня кортизола в крови и снижения осложнений и смертности в периоперационном периоде.

При неэффективности лечения или эктопической секреции АКТГ метастазами опухоли может потребоваться удаление надпочечников, для чего часто используют лапароскопический подход. Адреналэктомия может приводить к усилению секреции АКТГ аденомой гипофиза, что проявляется выраженной гиперпигментацией тела. Это называют *синдромом Нельсона*.

При доброкачественной аденоме коры надпочечников показана односторонняя адреналэктомия. Встречаются и двусторонние аденомы; в этих случаях методом выбора является субтотальная адреналэктомия. Удаление таких опухолей дает прекрасные результаты. Рак коры надпочечников часто метастазирует, главным образом, в печень и легкие, и прогноз неблагоприятен, даже в случаях резекции первичного очага. Иногда опухоли развиваются в обоих надпочечниках и требуют тотальной адреналэктомии. Нередко отличить злокачественную опухоль от доброкачественной по одной только гистологической картине невозможно.

Больные, подвергающиеся адреналэктомии, до и после операции нуждаются в заместительной кортикостероидной терапии. Продукция стероидных гормонов опухолями обычно приводит к атрофии нормальной ткани коры надпочечников, и больные должны получать глюкокортикоиды, пока не восстановится функция ГНС. Среди послеоперационных осложнений наблюдались сепсис, панкреатит, тромбозы, плохое заживление раны, а также внезапная смерть, особенно у детей с синдромом Кушинга. После операции ускоряется рост, прогрессирует половое развитие и увеличивается плотность костей, но она, как и окончательный рост, все же не достигает нормы.

ЛИТЕРАТУРА

- Bourdeau I., D'amour P., Hamet P. et al.* Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5534–40.
- Castro M., Elias P. C., Quidute A. R. P. et al.* Outpatient screening for Cushing's syndrome: The sensitivity of the combination of arcadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 878–82.
- Devoe D. J., Miller W. L., Conte F. A. et al.* Long term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3196–202.
- Gafni R. I., Papamicolaou D. A., Nieman L. K.* Nighttime salivary cortisol measurement as a simple noninvasive outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 30–5.
- Hiroi N., Chrousos G. P., Kohn B. et al.* Clinical Case Seminar: Adrenocortical pituitary hybrid tumor causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2631–7.

- Kirk J. M. W., Brain C. E., Carson D. J. et al. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 789–92.
- Lacroix A. N., Diaye N., Tremblay J. et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
- Lienhardt A., Grossman A. B., Dacie J. E. et al. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5711–4.
- Raffin-Sanson M. L., de Keyzer Y., Bertagna X. Syndromes of ectopic ACTH secretion: Recent pathophysiological progresses and their clinical implications. *Endocrinologist* 2000; 10: 97–106.
- Stratakis C. A., Kirschner L. S., Carney J. A. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041–6.

Глава 168

Первичный гиперальдостеронизм

Первичным гиперальдостеронизмом называют состояния, при которых избыточная секреция альдостерона не зависит от функции ренин-ангиотензиновой системы. Эти состояния характеризуются артериальной гипертонией, гипокалиемией и угнетением активности ренин-ангиотензиновой системы.

Односторонние *альдостеронсекретирующие аденомы* надпочечников наблюдались даже у детей 3,5-летнего возраста. Они развиваются преимущественно у девочек. *Двусторонняя узелковая гиперплазия коры надпочечников* чаще встречается у мальчиков и в более позднем возрасте. Первичный гиперальдостеронизм может быть связан и с *односторонней гиперплазией коры надпочечников*, но все эти заболевания у детей крайне редки. Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм рассматривался в гл. 166.

Клинические проявления. У некоторых детей заболевание протекает бессимптомно и диагностируется лишь при случайном обнаружении умеренно повышенного АД. У других АД возрастает гораздо значительнее (вплоть до 240/150 мм рт. ст.), что сопровождается головной болью, головокружением и зрительными нарушениями. Хроническая гипо-

калиемия может приводить к полиурии, никтурии, энурезу и полидипсии. Тяжелой гипокалиемии у детей сопутствуют слабость мышц и неприятные ощущения в них, тетания, периодический паралич, утомляемость и остановка роста.

Лабораторные исследования. Часто обнаруживается гипокалиемия. Могут быть повышены концентрация углекислоты и натрия, а также рН сыворотки, тогда как содержание хлорида и магния снижается. Уровень кальция в сыворотке крови остается нормальным даже при тетании. Моча имеет нейтральную или щелочную реакцию, и с ней выводится большое количество калия. Уровень альдостерона в плазме может быть и нормальным, но концентрация альдостерона в суточной моче повышена всегда. Активность ренина плазмы постоянно снижена, а отношение концентрации альдостерона к активности ренина повышено. Введение поваренной соли не снижает содержания альдостерона, а активность ренина не реагирует ни на поваренную соль, ни на ограничение жидкости. Уровни 18-оксокортизола и 18-гидрокортизола в моче и плазме могут быть повышены, но не в той степени, какая характерна для глюкокортикоидчувствительного гиперальдостеронизма.

Лечение. При альдостеронсекретирующих аденомах обычно проводят лапароскопическую адреналэктомию, но описаны и случаи успешной лапароскопической энуклеации таких аденом. При гиперальдостеронизме вследствие двусторонней гиперплазии коры надпочечников применяют спиронолактон, который часто нормализует АД и уровень калия в крови.

Если спиронолактон вызывает тяжелые побочные эффекты, можно использовать амилорид и другие гипотензивные средства. При неэффективности медикаментозного лечения показана односторонняя адреналэктомия.

Глава 169

Опухоли коры надпочечников

Опухоли коры надпочечников у детей, если и встречаются, то чаще всего в возрастной группе до 10 лет. В 2–10% случаев они двусторонние и более чем в 90% случаев сопровождаются эндокринны-

ми симптомами (см. бокс 167.1). У детей с гемигипертрофией такие опухоли обычно развиваются в первые годы жизни. Они встречаются и у больных с синдромом Беквита–Видемана, при других врожденных аномалиях (особенно мочеполового тракта и ЦНС), а также у больных с гамартомами.

При изолированном раке надпочечников, равно как и при семейных формах редких злокачественных опухолей, обнаружены мутации гена *p53* (на хромосоме 17p13.1) в зародышевой линии клеток. При спорадическом раке коры надпочечников находили также потерю гетерозиготности по хромосомам 2, 4, 11 и 18 и сверхэкспрессию гена *IGF2* (на хромосоме 11p15.5).

169.1. ВИРИЛИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Самое часто проявление опухолей коры надпочечников — вирилизация. Клиническая картина у мальчиков сходна с таковой при простой вирилизирующей форме ВГКН: наблюдается ускорение роста и развития мышц, увеличение полового члена, преждевременное оволосение лобка и подмышек, появляются угри. Признаки маскулинизации у девочек также включают увеличение клитора, ускорение роста, угри, снижение тембра голоса и преждевременное появление волос на лобке и подмышками.

У 20–40% детей с опухолями коры надпочечников помимо вирилизации развивается синдром Кушинга (см. гл. 167). Однако если вирилизация может быть единственным проявлением таких опухолей (50–80% случаев), то синдром Кушинга в качестве единственного их проявления наблюдается крайне редко.

В сыворотке обычно значительно повышено содержание ДЭА, его сульфата и андростендиона. Часто возрастает и уровень тестостерона. Как правило, это обусловлено периферическим превращением андростендиона в тестостерон, но наблюдались и тестостеронсекретирующие аденомы у детей. В моче повышено содержание 17-кетостероидов (метаболитов половых гормонов). Во многих опухолях имеет место относительная недостаточность 11 β -гидроксилазы, и они секретируют большое количество дезоксикортикостерона. Такие опухоли нередко бывают злокачественными, а у больных развивается артериальная гипертония.

Опухоли надпочечников обычно выявляются при УЗИ. Перед операцией необходимо с помощью КТ или МРТ проверить наличие метастазов в грудной клетке, а также в органах брюшной полости и таза. Гистологическое исследование часто не позволяет отличить доброкачественную опухоль от злокачественной.

Лечение хирургическое. Обычно используют чрезбрюшинный подход, но возможна и лапароскопическая резекция. Некоторые опухоли особенно злокачественны и широко метастазируют. Однако удаление менее злокачественных инкапсулированных опухолей может привести к выздоровлению с регрессией признаков маскулинизации. При неполной резекции опухолей, а также если их масса превышает 100 г, а объем больше 200 см³, если ребенок к моменту установления диагноза старше 3,5 года, симптомы существуют более 6 мес., а содержание 17-кетостероидов и 17-гидроксистероидов в моче резко повышено, прогноз плохой. После операции необходимо часто определять у больного содержание надпочечниковых андрогенов в крови и проводить КТ. Возобновление симптомов или биохимических нарушений требует тщательного поиска метастазов опухоли, которые локализуются главным образом в печени, легких и регионарных лимфатических узлах. Метастазы чаще всего обнаруживаются в течение первого года после операции, и их, по возможности, удаляют хирургически или используют вспомогательные методы терапии. Облучение, как правило, бесполезно. Противоопухолевые препараты (цисплатин и этопозид, ифосфамид и карбоплатин, 5-фторурацил и лейковорин) применяются у детей лишь в редких случаях, их эффективность остается неясной. Митотан, который разрушает клетки коры надпочечников, иногда устраняет симптомы избытка кортизола и вирилизации при рецидивах, но не увеличивает срок жизни больных. Так же действуют блокаторы стероидогенеза — кетоконазол, аминоглутетимид и метирапон.

Опухоль одного надпочечника сопровождается атрофией второго, так как избыточное количество вырабатываемого ею кортизола подавляет секрецию АКТГ, лишая нормальный надпочечник стимулирующего действия последнего. Поэтому после удаления опухоли может проявиться надпочечниковая недостаточность. Во избежание этого больным назначают гидрокортизон по 10–25 мг каждые 6 ч, начиная со дня операции и в течение 3–4 дней

после нее. Необходимо также вводить больным достаточное количество жидкости, натрия хлорида и глюкозы.

169.2. ФЕМИНИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Признаки феминизации могут появляться как при раке коры надпочечников, так и при доброкачественных аденомах. Опухоли могут секретировать либо только эстрогены, либо еще и андрогены, кортизол и минералокортикоиды (см. рис. 164.1). В ткани таких опухолей повышена активность ароматазы и экспрессируется ген *CYP19 (P450arom)*, не функционирующий в нормальных надпочечниках.

Симптомы этих опухолей проявляются в любом возрасте, начиная с 6 мес. У мальчиков первый признак — гинекомастия, а у девочек — преждевременное телархе. Остальные процессы роста и развития либо протекают нормально, либо одновременно появляются признаки вирилизации: угревая сыпь, снижение тембра голоса, увеличение полового члена или клитора и ускоренное созревание костей. Артериальная гипертензия, обычно развивающаяся у взрослых больных, у детей отсутствует.

В плазме и моче повышен уровень эстрогенов, но нередко находят высокое содержание и надпочечниковых андрогенов (например, ДЭА и его сульфата) в плазме, а также 17-кетостероидов в моче. Уровень гонадотропинов в плазме снижен и не увеличивается в ответ на введение ГнРГ. По кальцификатам опухоль можно обнаружить при рентгенографии, но обычно для этого проводят КТ.

Если опухоль удастся резецировать, гинекомастия подвергается обратному развитию, а гормональные показатели приходят в норму.

Глава 170

Феохромоцитома

Феохромоцитома — опухоль, секретирующая катехоламины, развивается из хромоафинных клеток. Примерно в 90% случаев она возникает в мозговом веществе надпочечников, но иногда и вне этих желез, например в парааортальных симпатических

ганглиях на уровне нижней мезентериальной артерии или бифуркации аорты. Опухоль может исходить также из хромоафинных клеток, локализованных вокруг надпочечников, в мочевом пузыре или стенках мочеточников, в грудной полости и шейном отделе симпатического ствола. 10% таких опухолей приходится на детей, у которых они наиболее часто обнаруживаются в возрасте 6–14 лет. Размеры опухолей колеблются от 1 до 10 см в диаметре, и они чаще локализируются на правой стороне тела. Более 20% феохромоцитом у детей — двусторонние, а у 30–40% больных детей опухоли присутствуют как в надпочечниках, так и вне их или только вне этих желез.

Феохромоцитомы могут наследоваться как аутосомно-доминантный признак и проявляться в этих случаях в разном возрасте — и до 10, и после 40 лет. Более чем у 50% больных обнаруживаются множественные опухоли.

Феохромоцитомы развиваются у больных и с некоторыми другими синдромами, например при нейрофиброматозе и болезни Гиппеля–Линдау, а также являются одним из компонентов синдромов МЭН типов IIA и IIB. Ген нейрофиброматоза, *NF1*, расположенный на хромосоме 17q11.2, представляет собой ген-супрессор опухолевого роста. В семьях больных с синдромами МЭН типов IIA и IIB найдены мутации протоонкогена *RET* на хромосоме 10 (10q11.2) в зародышевой линии клеток, а при болезни Гиппеля–Линдау в той же линии обнаружены мутации клеток гена-супрессора опухолевого роста, расположенного на хромосоме 3p25–26. Феохромоцитомы встречаются также при туберозном склерозе, синдроме Стерджа–Вебера и атаксии-телеангиэктазии. У больных со спорадическими феохромоцитомами выявлены соматические мутации генов, ассоциированных с синдромами семейных злокачественных опухолей.

Клинические проявления. Признаки и симптомы феохромоцитомы обусловлены избыточной секрецией адреналина и норадреналина. У всех больных в то или иное время повышается АД. Особенные подозрения на феохромоцитому должна вызывать пароксизмальная артериальная гипертензия. Однако для детей, в отличие от взрослых, более характерна постоянная артериальная гипертензия. Если же АД повышается периодически, то вначале такие приступы случаются редко, затем они учащаются и, наконец, артериальная гипертензия становится постоянной. Между приступами

повышения АД какие-либо симптомы обычно отсутствуют. Во время приступов больные жалуются на головную боль, головокружение, сердцебиение и боль в животе; развиваются бледность, рвота и сильное потоотделение. Иногда наблюдаются судороги и другие проявления энцефалопатии, связанные с повышением АД. В тяжелых случаях возникает загрудинная боль, отдающая в руку. Могут развиваться отек легких, расширение границ сердца и печени. Аппетит у детей хороший, но из-за гиперметаболизма они не только не прибавляют в массе тела, но даже резко худеют. Полиурия и полидипсия иногда настолько выражены, что заставляют предполагать несахарный диабет. Наблюдается отставание в росте. Систolicеское АД может достигать 180–260 мм рт. ст., а диastolicеское — 120–210 мм рт. ст. При офтальмоскопии находят отек дисков зрительных нервов, кровоизлияния, экссудаты и сужение артериол.

Лабораторные исследования. В моче обнаруживается белок, а иногда и глюкоза; присутствуют цилиндры. Сильная гематурия свидетельствует о локализации опухоли в стенке мочевого пузыря. Может иметь место полицитемия. Диагноз устанавливают на основании высокого содержания катехоламинов и их метаболитов в крови и моче.

В ткани феохромоцитомы синтезируется адреналин и норадреналин. В норме источником норадреналина плазмы служат как надпочечники, так и окончания адренергических нервов; адреналин же продуцируется главным образом надпочечниками. В отличие от взрослых больных, у которых возрастает уровень и норадреналина, и адреналина, у детей с феохромоцитомой с мочой выводится преимущественно норадреналин. Общая экскреция катехоламинов с мочой обычно превышает 300 мкг/сут. Возрастает экскреция ванилилминдальной кислоты (3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота), основного метаболита адреналина и норадреналина, и метанефрина (см. рис. 164.2). Концентрацию катехоламинов измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или РИА. Экскреция метаболитов катехоламинов у детей с нейробластомой и феохромоцитомой может быть одинаковой, но при нейробластоме обычно не наблюдается повышения АД. При феохромоцитоме содержание адреналина и норадреналина в моче выше, чем при нейробластоме, но уровень дофамина и гомованилиновой кислоты обычно более высок при нейробластоме. Следует учитывать, что

суточная экскреция всех этих соединений с мочой у здоровых детей увеличивается с возрастом; кроме того, уровень ванилилминдальной кислоты в моче возрастает при потреблении содержащих ваниль пирожных и фруктов. Некоторые лекарственные вещества также искажают результаты флюорометрического определения катехоламинов.

Большинство опухолей в области надпочечников легко обнаруживается с помощью УЗИ, КТ или МРТ. Не следует забывать, что они часто бывают двусторонними. Вненадпочечниковые опухоли выявить труднее. Для обнаружения мелких опухолей применяют сканирование с мета-¹³¹I-бензилгуанидином, который поглощается хромаффинной тканью любой локализации. Катетеризацию вен с определением уровня катехоламинов в пробах крови, взятых на разных уровнях, в настоящее время редко используют для выяснения локализации опухоли.

Дифференциальная диагностика. Артериальная гипертония у детей может иметь различные причины, включая патологию почек или почечных сосудов, коарктацию аорты, гипертиреоз, синдром Кушинга, недостаточность 11 β -гидроксилазы, 17 β -гидроксилазы и 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, первичный гиперальдостеронизм, опухоли коры надпочечников и, наконец, гипертоническую болезнь (см. т. 4, гл. 538). К потере функции почки может приводить сдавление феохромоцитомой мочеточника или почечной артерии. Пароксизмальные подъемы АД наблюдаются при порфирии и семейной вегетативной дисфункции. В последнем случае уровень ванилилминдальной кислоты в моче снижается из-за нарушения процессов высвобождения катехоламинов, а не их синтеза. Дифференцировать феохромоцитому нужно также с нарушениями ЦНС, несахарным и сахарным диабетом, гипертиреозом. Артериальная гипертония при нейрофиброматозе может быть связана как с поражением почечных сосудов, так и с феохромоцитомой.

Катехоламины нередко вырабатываются нейробластомами, ганглионейробластомами и ганглионевромами. При этих опухолях обычно наблюдается повышение АД, чрезмерная потливость, горячие приливы, бледность кожи, сыпь, полиурия и полидипсия. Иногда, особенно при ганглионевромах, развивается хроническая диарея, которая бывает настолько тяжелой, что заставляет предполагать заболевания ЖКТ.

Лечение. Резекция опухоли приводит к излечению, но операция сопряжена с очень большим риском. Необходима тщательная предоперационная подготовка больных, равно как и наблюдение за их состоянием во время и после операции. Перед операцией назначают α - и β -адреноблокаторы и вводят большое количество жидкости. Поскольку феохромоцитомы у детей часто бывают множественными, нужно тщательно осматривать все вероятные места их локализации. Важнейшее значение имеет правильный выбор анестезии и восполнение кровопотери, что позволяет избежать внезапного падения АД во время операции и в первые 2 сут после нее. Ощупывание и удаление опухоли сопровождается резким выбросом катехоламинов, приводящим к повышению АД и учащению сердцебиений. Контроль за состоянием больных необходимо продолжать и в послеоперационном периоде.

Хотя гистологическое исследование таких опухолей часто обнаруживает признаки их злокачественности, единственными надежными критериями злокачественности являются присутствие метастазов и/или инвазия в окружающие ткани, препятствующая полной резекции. Около 10% надпочечниковых феохромоцитом — злокачественные. У детей такие опухоли встречаются крайне редко. Злокачественными в этом возрасте чаще бывают вненадпочечниковые феохромоцитомы. Необходимо длительно наблюдать за больными, поскольку через много лет после первой операции могут проявляться функционирующие опухоли в других местах. Обследование родственников больного позволяет обнаруживать бессимптомные феохромоцитомы у других членов семьи.

Такие одиночные образования выявляются у 1–4% взрослых людей. Неожиданное их обнаружение требует принятия решений относительно дальнейшего обследования и методов лечения. Проводят дифференциальную диагностику с кистами, гематомами и миелолипомами, которые обычно можно идентифицировать с помощью КТ или МРТ. В неясных случаях (например, при подозрении на доброкачественную аденому, феохромоцитому, рак коры надпочечников или метастаз вненадпочечниковой первичной карциномы) проводят дополнительные исследования. Случайно выявленные новообразования чаще всего оказываются доброкачественными, функционально неактивными аденомами надпочечников. Подробное ознакомление с анамнезом, тщательное физикальное обследование и определение гормонов позволяют обнаружить признаки автономной секреции кортизола, андрогенов, минералокортикоидов или катехоламинов. Функционирующие опухоли требуют удаления. Резекцию рекомендуют также в случаях крупных, диаметром более 6 см, нефункционирующих образований. В настоящее время показанием к операции считают и образования более 4 см в диаметре. При случайно выявленных опухолях диаметром 3 см и менее рекомендуется наблюдение с периодическим обследованием лучевыми методами. Однако лечение должно быть индивидуальным; нефункционирующие опухоли надпочечников могут расти и становиться гиперфункционирующими. Для выяснения природы таких образований используют изотопное сканирование и (иногда) тонкоигольную биопсию.

Глава 171

Объемные образования в надпочечниках

171.1. СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В результате широкого использования КТ и МРТ объемные образования в надпочечниках все чаще обнаруживаются у больных, которым эти исследования проводятся по совершенно иным поводам.

171.2. КАЛЬЦИФИКАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кальцификаты в надпочечниках встречаются при самых разных состояниях. В одних случаях они указывают на серьезное заболевание, в других — не имеют клинического значения. Их нередко обнаруживают при рентгенографии живота даже у грудных детей; в этих случаях в анамнезе имеется родовая травма или гипоксия. Наиболее частой причиной кальцификации является, вероятно, кровоизлияние в надпочечники во время родов или сразу после рождения. Хотя оценка резервов коры надпочечников в таких случаях считается целесообразной, но на самом деле нарушения функции этих желез отмечаются крайне редко.

Кальцификация (почти всегда с одной стороны) встречается при нейробластоме, ганглионевроме, раке, феохромоцитоме и кистах надпочечников, особенно после кровоизлияний в опухолевую ткань.

В прошлом частой причиной кальцификации надпочечников, как и первичной их недостаточности, был туберкулез. Бессимптомную кальцификацию надпочечников находят у детей, перенесших менингококковый сепсис (синдром Уотерхауса-Фридериксена). Обширная кальцификация надпочечников с обеих сторон характерна для грудных детей с болезнью Вольмана (редкое нарушение липидного обмена, обусловленное недостаточностью лизосомной кислой липазы).

ЛИТЕРАТУРА

- Agrons G. A., Lonergan G. J., Dickey G. E. et al. Adrenocortical neoplasms in children: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 989–1008.
- Barzon L., Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000; 163: 398–407.
- Bilal M. M., Brown J. J. MR imaging of renal and adrenal masses in children. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 1997; 5: 179–97.
- Bornstein S. R., Stratakis C. A., Chrousos G. P. Adrenocortical tumors: Recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med* 1999; 130: 759–71.
- Bravo E. L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356–68.
- Brunt L. M., Moley J. F. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001; 25: 905–13.
- Ciftci A. O., Senocak M. E., Tanyel F. C. et al. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 549–54.
- Ein S. H., Weitzman S., Thorner P. et al. Pediatric malignant pheochromocytoma. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1197–201.
- Eisenhoffer G., Lenders J. W. M., Linehan W. M. et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872–9.
- Ghazi A. A. M., Mofid D., Rahimi F. et al. Oestrogen and Cortisol producing adrenal tumour. *Arch Dis Child* 1994; 71: 358–9.
- Kjellman M., Roshani L., Teh B. T. et al. Genotyping of adrenocortical tumors: Very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 730–5.
- Koch C. A., Vortmeyer A. O., Huang S. C. et al. Genetic aspects of pheochromocytoma. *Endocr Regul* 2001; 35: 43–52.
- LaFranchi S. H., Hanna C. E., Mandel S. H. Feminizing adrenal adenoma secreting estrone presenting as prepubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol* 1989; 3: 261–5.
- Latronico A. C., Pinto E. M., Domenice S. et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4970–3.
- Magill S. B., Raff H., Shaker J. L. et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1066–71.
- Mayer S. K., Oligny L. L., Deal C. et al. Childhood adrenocortical tumors: Case series and reevaluation of prognosis — a 24-year experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 911–5.
- Mendonca B. B., Lucon A. M., Menezes C. A. V. et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* 1995; 154: 2004–9.
- Moneva M. H., Gomez-Sanchez C. E. Establishing a diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabet* 2001; 8: 124–9.
- Phornphutkul C., Okubo T., Wu K. et al. Aromatase P450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 649–52.
- Prys-Roberts C. Pheochromocytoma — recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000; 85: 44–57.
- Reinke M., Beuschlein F., Slawik M. et al. Molecular adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 63–8.
- Ross J. H. Pheochromocytoma: Special considerations in children. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 393–402.
- Sandrini R., Ribeiro R. C., DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2027–31.
- Siren J., Tervahartiala P., Sivula A. et al. Natural course of adrenal incidentalomas: Seven-year follow-up study. *World J Surg* 2000; 24: 579–82.
- Wajchenberg B. L., Albergaria Pereira M. A., Medonca B. B. et al. Adrenocortical carcinoma: Clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711–36.
- Wilkin F., Gagne N., Paquette J. et al. Pediatric adrenocortical tumors: Molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2048–56.
- Young J., Bulun S. E., Agarwal V. et al. Aromatase expression in a feminizing adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3173–6.
- Young W. F. J. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: Diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 801–27.

Раздел 5

Заболевания половых желез

Роберт Рапапорт (Robert Rapaport)

Глава 172

Развитие и функции половых желез

Дифференцировка половых желез в эмбриогенезе. Недифференцированные половые железы образуются из утолщения половых тяжей вблизи того участка, из которого формируются почки и корковое вещество надпочечников. На 6-й неделе беременности эти утолщения у плода уже содержат зародышевые клетки, клетки стромы (предшественники клеток Лейдига в яичках и внешней оболочки фолликулов в яичниках) и поддерживающие клетки, из которых в яичках образуются клетки Сертоли, а в яичниках формируется гранулярный слой (*zona granulosa*). В отсутствие фактора развития яичка, кодируемого геном *SRY* (участок Y-хромосомы, определяющий пол), закладки половых желез трансформируются в яичники.

Для нормального развития яичников необходим набор хромосом 46,XX. Гены, определяющие развитие яичников, расположены как на длинных, так и на коротких плечах X-хромосом. Экспрессию мужских генов подавляет продукт гена *DAX1*, расположенного в локусе *DSS* (дозочувствительный/полиизменяющий). Этот ген кодирует белок, принадлежащий к суперсемейству ядерных рецепторов. Дефект гена *DAX1* обуславливает X-сцепленную врожденную гипоплазию надпочечников и вторичный гипогонадизм. Ген *DAX1* действует путем связывания ядерного рецептора SF1 (фак-

тора стероидогенеза-1). *In vitro* экспрессия *DAX1* усиливается белковым продуктом гена *WNT4*, что должно еще больше подавлять развитие клеток Лейдига. Белки WNT (секретируемые лиганды) через свои рецепторы активируют внутриклеточные сигнальные пути и тем самым участвуют в регуляции экспрессии генов, поведения клеток, их полярности и способности к адгезии. Половая дифференцировка может зависеть и от альтернативного сплайсинга РНК, продукта гена *WT1* (опухоль Вильмса типа 1). С мутациями этого гена ассоциирован синдром Денниса-Дрэша (ранняя ХПН, аномальные наружные половые органы, нефробластома). Гаплонедостаточность одной из форм гена *WT1* (с кодонами трех аминокислот — KTS) определяет дисгенезию гонад у больных с синдромом Фрейзера (позднее начало прогрессирующей гломерулосклероза и дисгенезия гонад при кариотипе 46,XY). В нормальном развитии яичников и яичек принимают участие и аутосомные гены. Ряд форм дисгенезии гонад ассоциируется с аномалиями хромосом. Так, делеция короткого плеча X-хромосомы лежит в основе типичных соматических проявлений синдрома Тернера.

Для формирования яичек необходима Y-хромосома; ее короткое плечо определяет направление развития пола. В этом локусе расположен ген, кодирующий фактор развития яичка, который был клонирован и получил название *SRY*. В процессе мейоза мужских половых клеток хромосомы X и Y расходятся таким образом, что в одном и том же сперматозоиде находится либо та, либо другая хромосома. Основная часть Y-хромосомы содержит специфические последовательности ДНК, не

имеющие гомологов в X-хромосоме. Однако в ее минорной части присутствуют общие с X-хромосомой последовательности, и в пределах этого участка происходит конъюгация обеих хромосом и рекомбинация их генов. Таким образом, гены данных участков половых хромосом ведут себя подобно аутосомным генам и поэтому называются *псевдоаутосомными*. Ген *SRY* локализуется в области размером 35 тыс. пар оснований, проксимальнее конъюгационного и рекомбинационного (псевдоаутосомного) участка Y-хромосомы. Он кодирует негистоновый белок, принадлежащий к группе HMG-белков (белков с высокой электрофоретической подвижностью). Этот белок может быть регулятором транскрипции других генов, участвующих в процессах половой дифференцировки. К ним относится *SOX9* — *SRY*-подобный ген (локализованный на хромосоме 17 и содержащий общий со *SRY* мотив — HMG-бокс 9), дефект которого обуславливает реверсию пола и кампомелическую дисплазию. К таким генам также относятся:

- а) *SF1* (ген фактора стероидогенеза-1), расположенный на хромосоме 9q33; *WT1* (ген опухоли Вильмса), особенно его KST-изоформа, локализованная на хромосоме 11p13 и необходимая для ранних этапов развития половых желез, надпочечников и почек;
- б) *FGF9* (ген фактора роста фибробластов-9);
- в) *GATA4*;
- г) *XH2*.

Если рекомбинация генов распространяется за пределы псевдоаутосомной области, то X- и Y-хромосомы обмениваются и своими специфическими последовательностями. Такие aberrантные рекомбинации приводят к попаданию *SRY* в X-хромосому (и тогда рождаются мальчики с кариотипом XX) либо к потере *SRY* Y-хромосомой (и тогда рождаются девочки с кариотипом XY). Фактор развития яичка (*SRY*) действует как регулятор транскрипции, стимулирующий пролиферацию клеток, переход интерстициальных клеток из соседней первичной почки в половой тяж, а также дифференцировку клеток Сертоли. Последние пространственно упорядочивают развитие гормонсекретирующих и зародышевых клеток и вырабатывают фактор регрессии мюллеровых протоков.

Функция яичек. Под действием ХГ, уровень которого достигает максимума в I триместре беременности (8–12 нед.), клетки Лейдига плода секретируют тестостерон, основной гормональный

продукт яичек. Тестостерон играет определяющую роль в вирилизации плода с кариотипом XY. Нарушения этого процесса обуславливают различные формы мужского псевдогермафродитизма (см. п. 178.2). По завершении вирилизации уровень тестостерона у плода снижается, но некоторая его секреция сохраняется и во второй половине беременности, когда гипофиз плода начинает вырабатывать ЛГ. Это необходимо для продолжения роста полового члена.

При рождении (вероятно, вследствие острого прекращения действия материнских и плацентарных гормонов) у ребенка происходит транзитный выброс гонадотропинов и половых стероидов. У мальчиков секреция ЛГ и тестостерона достигает максимума в 1–2-месячном возрасте, а к 4–6 мес. устанавливается на уровне, который удерживается до начала полового развития. Содержание ФСГ и ингибина В достигает пика к 3-месячному возрасту, а к 9-му (ФСГ) и 15-му (ингибин В) месяцам снижается до препубертатного уровня. В эти сроки секреция ЛГ преобладает над секрецией ФСГ. У девочек же, наоборот, преобладает секреция ФСГ, которая достигает максимума к 3–6-му месяцу, снижается к 12 мес., но в течение 2 лет еще остается на определяемом уровне. Содержание ингибина В, максимальное в 2–12-месячном возрасте, остается выше препубертатного уровня до 2-летнего возраста. Выброс гормонов у новорожденных может иметь значение для постнатального созревания половых желез, стабилизации мужских наружных половых органов, а также для половой самоидентификации и полового поведения. У новорожденных с гипопитуитаризмом, крипторхизмом и синдромом тестикулярной феминизации (синдром полной резистентности к андрогенам) постнатальный выброс ЛГ и тестостерона либо вообще не происходит, либо выражен слабо. Появление ночной импульсной секреции ЛГ сигнализирует о приближении пубертатного периода (см. гл. 151).

В клетках-мишенях 6–8% тестостерона под действием 5 α -редуктазы превращается в другой активный андроген — дигидротестостерон (см. рис. 178.1), а около 0,3% под действием ароматазы — в эстрадиол (см. рис. 178.1). Примерно 50% присутствующего в крови тестостерона взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны, а 50% связывается с альбумином; в свободном состоянии находятся всего 2% этого гормона. У новорожденных низкий уровень глобулина, связывающего по-

ловые гормоны, быстро возрастает в первые 10 сут после рождения, оставаясь затем постоянным до начала полового развития. Физиологическое повышение уровня этого глобулина в первые дни после рождения может зависеть от тиреоидных гормонов, поскольку у новорожденных с атиреозом этого не происходит.

Фактор регрессии мюллеровых протоков, ингибин и активин принадлежат к суперсемейству трансформирующего фактора роста- β , которое насчитывает 45 членов, включая белки — регуляторы морфогенеза костной ткани. Члены этого суперсемейства участвуют в регуляции процессов развития, и дефекты их генов лежат в основе многих патологических состояний, в том числе хондродисплазий и рака.

Первый секреторный продукт клеток Сертоли в яичках плода — фактор регрессии мюллеровых протоков (гомодимерный гликопротеид с молекулярной массой 140 кДа). Этот белок вырабатывается в виде прогормона, и его взаимодействие со специфическим мембранным рецептором требует предварительного отщепления С-концевого фрагмента. Ген, кодирующий фактор регрессии мюллеровых протоков, расположен на хромосоме 19, и его транскрипция инициируется белком SOX-9 посредством HMG-бокса. Продукция фактора регрессии мюллеровых протоков усиливается SF-1, который связывается с промотором гена этого фактора, и дальнейшим взаимодействием с SOX-9, WT-1 и GATA-4. Известно два разных серин/треониновых рецептора фактора регрессии мюллеровых протоков. Оба они содержат по одному трансмембранному домену. Взаимодействие с рецептором I типа активирует SMAD-семейство внутриклеточных медиаторов. Ген этого рецептора (на хромосоме 12) экспрессируется в клетках Сертоли, а также в клетках мюллеровых протоков и клетках гранулярного слоя в яичниках. Фактор регрессии мюллеровых протоков вызывает инволюцию закладок шейки и тела матки и маточных труб.

У мальчиков секреция этого фактора клетками Сертоли продолжается и в постнатальной жизни. У девочек меньшие его количества секретируются клетками гранулярного слоя яичников, начиная с 36-й недели внутриутробной жизни; его секреция продолжается вплоть до менопаузы. Уровень фактора регрессии мюллеровых протоков у мальчиков наиболее высок при рождении, а у девочек

в периоде полового развития. В зрелом возрасте концентрации этого фактора в сыворотке мужчин и женщин одинаковы.

Еще один гликопротеидовый гормон, секретлируемый в яичках клетками Сертоли, а в яичниках клетками оболочек фолликулов — *ингибин*. Ингибин А состоит из α - и β -субъединиц, соединенных дисульфидной связью. Ингибин В содержит ту же α -субъединицу, но β -субъединица у него другая.

Активины также состоят из субъединиц и представляют собой либо гомодимеры В-субъединицы (ВА/ВА, ВВ/ВВ), либо ее гетеродимеры (ВА/ВВ). Ингибины избирательно тормозят, а активины стимулируют гипофизарную секрецию ФСГ. Ингибин А у мужчин отсутствует, а у женщин секретируется главным образом в лютеиновой фазе менструального цикла. Основной формой этого гормона у мужчин и у женщин в фолликулиновой фазе цикла является ингибин В. По его уровню можно судить о функции клеток Сертоли у мужчин. ФСГ стимулирует секрецию ингибина В у женщин, и у мужчин, но у мужчин существует также независимый от гонадотропинов механизм регуляции секреции этого гормона.

В половых железах, а также в гипоталамусе, почках, надпочечниках и плаценте вырабатывается и фоллистатин (одноцепочечный гликозирванный белок). Это вещество связывает активины и тем самым блокирует их эффект на уровне яичников и гипофиза.

Известно еще множество пептидов, так или иначе принимающих участие в регуляции развития и функции яичек. Среди них и нейрогормоны (соматолиберин, ГнРГ, КРГ, окситоцин, АДГ, соматостатин, вещество Р и нейропептид Y), и факторы роста (ИФР и ИФР-связывающие белки, трансформирующий фактор роста- β , фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста нервов), и вазоактивные пептиды, и цитокины иммунной системы (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6).

Выяснение сложных эндокринных и, особенно, пара-, ауто- и интракринных эффектов всех этих регуляторов требует дальнейших исследований.

Характер и сроки полового развития крайне непостоянны (см. гл. 14 и 151). У 95% мальчиков наружные половые органы начинают увеличиваться в 9,5–13,5 года и достигают полной зрелости к 13–17 годам. У меньшинства половое развитие толь-

ко начинается в 15 лет. У некоторых этот период занимает менее 2 лет, тогда как у других продолжается более 4,5 года. У мальчиков пик ускорения роста наступает на более поздней стадии полового развития, чем у девочек. Так, у мальчиков он регистрируется на фоне вполне развитых наружных половых органов, тогда как у девочек рост ускоряется еще на той стадии, когда соски и околососковые кружки увеличены, но молочные железы еще не сформированы.

Средний возраст, в котором начинают вырабатываться сперматозоиды (*спермархе*), — 14 лет. Судя по степени оволосения лобка, размерам яичек, скорости роста и концентрации тестостерона, это происходит в середине пубертатного периода. К этому времени ночной уровень ФСГ соответствует таковому у взрослых мужчин. В эти же сроки происходит первая непроизвольная эякуляция.

Функция яичников. В отсутствие гена *SRY* уже на 10–11-й неделе внутриутробной жизни в недифференцированных половых железах плода можно обнаружить гистологические признаки яичников. С 4-го месяца беременности в этих железах появляются ооциты, количество которых достигает максимума (7 млн) к 5-му месяцу. Сохранение ооцитов требует присутствия гранулярных клеток, из которых образуются примордиальные фолликулы. Во время развития таких фолликулов на ооцитах появляются рецепторы ФСГ (но не ЛГ). При отсутствии нормальных X-хромосом существование ооцитов невозможно. В отличие от соматических клеток, в которых функционирует только одна X-хромосома, в зародышевых клетках активны обе X-хромосомы. При рождении яичники содержат около 1 млн активных фолликулов. К первой менструации их число уменьшается в 2 раза и каждый месяц продолжает уменьшаться на 1000, а после 35 лет снижается с еще большей скоростью.

Гормональная функция яичников плода столь тесно связана с функцией плаценты, что к ним часто применяют термин «фетоплацентарная единица». Как и у мальчиков, максимальная секреция гонадотропинов происходит во внутриутробном периоде, а затем вновь в 2–3-месячном возрасте. Примерно к 6 годам уровень гонадотропинов становится минимальным. В грудном и детском возрасте содержание гонадотропинов у девочек выше, чем у мальчиков.

Наиболее важные эстрогены яичников — 17 β -эстрадиол и эстрон. В моче взрослых женщин присутствует еще и эстриол (метаболит эстрадиола и эстрогена). Эстрогены образуются также в надпочечниках и яичках из андрогенов (см. рис. 164.1). Это объясняет феминизацию во время полового развития, наблюдаемую при некоторых видах мужского псевдогермафродитизма. Например, при недостаточности 17-кетостероидредуктазы значительно возрастает секреция андростендиона, который в периферических тканях превращается в эстрадиол и эстрон. Эти эстрогены вместе с теми, которые непосредственно секретируются яичками, и обуславливают гинекомастию. Эстрогены регулируют множество различных процессов в разных тканях. Существует два вида эстрогенных рецепторов, которые экспрессируются по-разному. В яичниках синтезируется и прогестерон, необходимый для поддержания беременности. Прогестерон, образующийся в коре надпочечников и яичках, служит предшественником других гормонов, синтезируемых в этих органах.

Как и в яичках, в яичниках обнаружено множество других соединений, обладающих ауто-, пара- и интракринной активностью. К ним относятся ингибины, активины, релаксин, ИФР-1, трансформирующие факторы роста α и β и цитокины.

По мере полового развития уровень эстрадиола в плазме медленно, но постоянно нарастает в соответствии с клиническими проявлениями этого процесса, костным возрастом и повышением содержания ФСГ. Концентрация ЛГ начинает увеличиваться лишь тогда, когда вторичные половые признаки уже достаточно хорошо выражены. Эстрогены, как и андрогены, тормозят секрецию ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь). Однако в женском организме эстрогены вызывают также выброс ЛГ в середине менструального цикла. Формирование такого механизма положительной обратной связи служит еще одним характерным признаком полового развития.

Средний возраст менархе в США — 12,5–13 лет, хотя «нормальные» колебания весьма значительны, и у 1–2% здоровых девочек менструации отсутствуют даже в 16 лет. Возраст появления первых признаков полового развития также варьирует. Недавние наблюдения свидетельствуют о том, что теперь половое развитие, особенно у афроамериканок, начинается раньше (см. гл. 14). Наступление

первой менструации, как правило, соответствует степени созревания костей (см. гл. 14 и 151). Костный возраст и закрытие эпифизарных зон роста (по крайней мере, отчасти) зависят от эстрогенов. Так, у 28-летнего мужчины со всеми признаками маскулинизации и полной резистентностью к эстрогенам (из-за дефекта эстрогенных рецепторов) эпифизарные зоны роста оказались открытыми.

Диагностические возможности. Современные чувствительные и специфичные методы, позволяющие определять даже небольшие концентрации гормонов гипофиза и гонад в крови, обеспечили быстрый рост наших знаний о взаимодействии этих желез в норме и при патологии. Так, определение ЛГ, ФСГ и тестостерона у мальчиков грудного возраста дает возможность выявить нарушения в системе гипофиз–половые железы. О состоянии клеток Лейдига у детей можно судить по реакции тестостерона на введение ХГЧ (5000 МЕ в сутки в течение 3 сут). Состояние и степень зрелости гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей обоего пола оценивают по реакции на ГнРГ или его аналоги. Определение ЛГ сверхчувствительным методом позволяет отличить задержку полового развития у мальчиков от полного (но не частичного) вторичного гипогонадизма.

В норме у мальчиков в крови присутствует ингибин В. По его уровню можно судить о состоянии сперматогенеза, а также о развитии гранулезоклеточной опухоли. Ингибин может участвовать в подавлении опухолевого роста. Определение эстрогенных рецепторов имеет клиническое значение для терапии различных видов рака яичников, а фактора регрессии мюллеровых протоков — диагностическое значение при гермафродитизме в отсутствие пальпируемых гонад.

Терапевтические возможности. Фитоэстрогены (группа растительных соединений из сои и льна) обладают как эстрогенной, так и антиэстрогенной активностью. Популяционные исследования выявили значение этих соединений для здоровья человека. Установлено, что такие загрязнители внешней среды, как полигалогенизированные ароматические углеводороды, нарушают репродуктивную и эндокринную функцию у птиц, рыб, рептилий и млекопитающих. Эстрогенные эффекты этих углеводородов отчасти обусловлены ингибированием сульфирования эстрадиола эстрадиолсульфотрансферазой, что тормозит инактивацию эстрадиола. При приеме внутрь природные

эстрогены быстро разрушаются ферментами ЖКТ и печени. Поэтому их назначают в основном в виде конъюгатов или эфиров. Из таких препаратов шире всего применяют конъюгированные эстрогены лошади (например, премарин) и этинилэстрадиол. Используют также накожные пластыри с эстрогенами. Подробное выяснение взаимодействия эстрогенов с их рецепторами позволило синтезировать новый класс соединений, получивших название селективных модуляторов эстрогенных рецепторов. Например, тамоксифен (нестероидное производное бензотиофена) в костях и печени действует как агонист эстрогенов, а в молочных железах и матке — как их антагонист. Такие андрогены, как тестостерон, вводят, как правило, внутримышечно в виде длительно действующих эфиров (чаще всего в виде энантата или ципионата), которые обладают высокой активностью. Пластыри с тестостероном, наклеиваемые на мошонку и другие участки тела, а также накожные гели широко применяют при гипогонадизме преимущественно у взрослых больных, так как у детей и подростков необходимо более точное дозирование препарата. Препараты для приема внутрь (такие, как метилтестостерон или флуоксиместерон) не слишком активны и могут оказывать гепатотоксическое действие. В Европе (но не в США) для приема внутрь используют и тестостерона ундеканат. Разрабатываются препараты тестостерона для подъязычного (микросферы или пилюли) и буккального (для всасывания через слизистую оболочку щеки) применения.

ЛИТЕРАТУРА

- Attisano L., Wrana J. L.* Signal transduction by the TGF- β superfamily. *Science* 2002; 296: 1646–7.
- Bergada I., Bergada C., Campo S.* Role of mhibins in childhood and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 343–53.
- Bowattier C., Carel J. C., Lecoindre C.* et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 87: 29–32.
- Habert R., Lejeune H., Saez J.* Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 47–74.
- Hastie N. D.* Lief, Sex and WT1 Isoforms — Three ammo acids can make all the difference. *Cell* 2001; 106: 391–4.
- Josso N., diClemente N., Gouedard L.* Anti-mullenan hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 25–32.
- Kester M. H., Bulduk S., van Toor H.* et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated me-

tabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1142–50.

Ketola I., Pentikäinen V., Vaskivuo T. et al. Expression of transcription factor GATA-4 during human testicular development and disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3925–31.

Koopman P. The genetics and biology of vertebrate sex determination. *Cell* 2001; 105: 843–7.

McDonnell D. P., Norris J. D. Connections and regulation of the human estrogen receptor. *Science* 2002; 296: 1642–4.

Moon R. T., Bottnerman B., Boutros M. et al. The promise and perils of Wnt signaling through β -catenin. *Science* 2002; 296: 1644–6.

Ostrer H. Sex determination Lessons from families and embryos. *Clin Genet* 2001; 59: 207–15.

Pierik F. H., Vraeburg J. T. M., Stijnen T. et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110–4.

Quigley C. A. (ed.) The postnatal gonadotropin and sex steroid surge Insights from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 24–8.

Rajpert-De Meyts E. Expression of anti-müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: Association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836–44.

Rey R. A., Belville C., Nihoul-Fekete C. et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-müllerian hormone measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 627–31.

Risbridger G. P., Schmitt J. F., Robertson D. M. Activins and inhibins in endocrine and other tumors. *Endocr Rev* 2001; 22: 836–58.

Sequera A. M., Fideleff H. L., Boquete H. R. et al. Basal ultra sensitive LH assay: A useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 589–96.

Stark A., Madar Z. Phytoestrogens: A review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 561–72.

Swain A., Narvaez V., Burgoyne P. et al. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998; 391: 761–7.

Swerdlow R. S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–10.

Teixeira J., Maheswaran S., Donahue P. K. Müllerian inhibiting substance: An instructive development hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001; 22: 657–74.

Veitia R. A., Salas-Cortés L., Ottolenghi C. et al. Testis determination in mammals: More questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 3–16.

Глава 173

Гипофункция яичек

Гипофункция яичек может быть следствием либо патологии самих этих желез (первичный гипогонадизм), либо недостаточности гипофизарных гонадотропинов (вторичный гипогонадизм). При первичном гипогонадизме уровень гонадотропинов повышен, а при вторичном концентрация гормонов снижена или они полностью отсутствуют.

173.1. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

Нарушения выработки андрогенов яичками плода и развивающийся в таких случаях мужской псевдогермафродитизм рассматриваются в п. 178.1.

Этиология. Врожденная агенезия яичек встречается у 0,6% мальчиков с непальпируемыми половыми железами (1:20 000 мальчиков). Наружные половые органы у таких детей нормальные. Следовательно, фактор, повреждающий яички плода у генетических мальчиков, подействовал уже после того, как произошла половая дифференцировка гонад (на 14-й неделе внутриутробной жизни). Некоторые авторы называют это состояние *синдромом исчезновения яичек*. Было сообщение об агенезии яичек у однойцовых близнецов. Существование такой патологии у членов одной и той же семьи свидетельствует о ее генетической природе. Уже в первые месяцы постнатальной жизни в крови выявляются низкий уровень тестостерона (< 10 нг%) и значительно повышенный уровень ЛГ и ФСГ. В дальнейшем содержание гонадотропинов обычно снижается, но к ожидаемым срокам начала полового развития вновь повышается до очень высокого уровня. Введение ХГЧ не стимулирует секрецию тестостерона. Концентрация фактора регрессии мюллеровых протоков крайне низка или вообще не поддается определению.

Описан синдром *рудиментарных яичек*, при котором эти железы отличаются крайне малыми размерами. Этот синдром наследуется как аутосомный или X-сцепленный рецессивный признак. Причина его неизвестна. Яички могут атрофироваться как вследствие нарушения их кровоснабжения при хи-

ругической коррекции крипторхизма, так и из-за двустороннего их перекута. Причиной их повреждения может быть и острый орхит в подростковом или зрелом возрасте (осложнение эпидемического паротита); в таких случаях обычно страдает лишь репродуктивная функция яичек. Предотвратить это осложнение можно простой иммунизацией вакциной эпидемического паротита всех мальчиков препубертатного возраста.

Яички обычно повреждаются при химиотерапии или облучении по поводу рака. Частота и степень их повреждения зависят от применяемого химиотерапевтического средства, общей дозы и продолжительности лечения, а также от сроков последующего наблюдения. Большое значение имеет и возраст, в котором проводится противораковое лечение: до полового развития зародышевые клетки менее чувствительны, чем во время и после этого периода. Химиотерапия особенно повреждает яички, если используется несколько средств. Применение алкилирующих препаратов (например, циклофосфамида) не предотвращает полового развития даже в тех случаях, когда при биопсии находят повреждение сперматогенного эпителия. Большинство химиотерапевтических средств вызывает азооспермию и бесплодие чаще, чем повреждение клеток Лейдига. ИЛ-2 снижает функцию этих клеток, тогда как ИНФ- α таким эффектом не обладает.

Степень повреждения яичек зависит от дозы облучения (см. т. 1, гл. 63). При дозе выше 0,3 Гр возникает временная азооспермия, но при дозе, превышающей 8 Гр, она становится постоянной. Клетки Лейдига более устойчивы к облучению. Легкое их повреждение, проявляющееся повышением уровня ЛГ, наблюдается при дозе около 6 Гр; доза выше 30 Гр в большинстве случаев вызывает гипогонадизм. При облучении яички следует экранировать. Их функцию необходимо тщательно оценивать у всех детей, перенесших противораковую терапию. Иногда необходима заместительная терапия тестостероном и генетическое консультирование.

Термин «*гипогонадизм*» широко используется при описании ряда синдромов, проявляющихся множественными нарушениями развития. Нередко этот термин применяют к детям с простым крипторхизмом, маленьким половым членом или аномалией мошонки. При многих таких синдромах функция яичек остается неизученной. Наличие первичного или вторичного гипогонадизма доказано лишь в некоторых случаях.

При *синдроме Прадера–Вилли* наблюдается как вторичный (гипогонадотропный), так и первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, обусловленные, по-видимому, крипторхизмом или его лечением. Лечение гормоном роста при этом синдроме улучшает обмен веществ, физическое и психомоторное развитие, а также рост больных. Маленькие яички и азооспермия описаны при *синдроме только клеток Сертоли* (изолированная аплазия сперматогенного эпителия, или синдром дель Кастильо).

Гипогонадизм той или иной степени характерен также для многих больных с хромосомными аномалиями — синдромом Клайнфелтера или мужчин с кариотипом XX.

Клинические проявления. Первичный гипогонадизм следует подозревать у новорожденного с очень маленькими яичками и половым членом. Однако часто это состояние не распознается вплоть до наступления пубертатного возраста, когда не происходит ожидаемого развития вторичных половых признаков. Волосы на лице, лобке и подмышками растут скудно или вообще не растут; угри и характерные залысины отсутствуют; тембр голоса остается высоким. Половой член и мошонка сохраняют очень маленькие размеры и могут быть вообще скрыты складками жира; яички маленькие или не прощупываются. На бедрах и ягодицах, а иногда и на груди и животе откладывается жир. Эпифизарные зоны роста закрываются поздно, поэтому увеличивается длина конечностей. Размах рук на 10 см и более превышает длину тела, а расстояние от лобка до ступней гораздо больше, чем от лобка до макушки. Такие пропорции тела называют *евнухоидными* (отношение длины верхней половины тела к длине нижней значительно меньше 0,9). Во многих случаях легкий гипогонадизм удается диагностировать только путем исследования функции гипофизарно-гонадной системы. Состояние яичек оценивает педиатр, сравнивая их объем с бусинами стандартных орхидометров.

Диагностика. Уровень ФСГ и, в меньшей степени, ЛГ в сыворотке крови больных превышает возрастную норму. Это свидетельствует о том, что обратная связь в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе активно функционирует даже до начала полового развития. После 11 лет содержание ФСГ и ЛГ значительно возрастает, достигая уровня, характерного для лиц, перенесших двустороннюю гонадэктомию. Результаты однократных определений концентрации тестостерона в плазме

у мальчиков препубертатного возраста неинформативны, поскольку уровень гормона низкий и в норме, достигая только в период полового развития величин, характерных для зрелого возраста. Во время пубертата содержание тестостерона в плазме в большей степени зависит от размеров яичек, стадии полового развития и степени созревания костей, чем от хронологического возраста. При первичном гипогонадизме уровень тестостерона остается низким в любом возрасте и не возрастает (или слабо возрастает) после введения ХГЧ. В норме же ХГЧ вызывает значительный подъем уровня тестостерона на любой стадии развития. Сведения о наличии и функции яичек может дать определение уровня ингибина и фактора регрессии мюллеровых протоков в сыворотке крови.

Синдром Нунан

Этиология. Синдром Нунан диагностируют у лиц обоего пола с нормальным кариотипом, но фенотипически сходных с больными с синдромом Тернера. Этот аутосомно-доминантный синдром с различной пенетрантностью встречается с частотой 1:1000–2500 новорожденных. Наблюдались и спорадические случаи, а также аутосомно-рецессивная наследуемость синдрома Нунан. У большинства исследованных больных обнаружены миссенс-мутации гена *PTPN11*, расположенного на хромосоме 12q14.1 и кодирующего рецепторный белок — тирозиновую фосфатазу SHP-2.

Клинические проявления. Типичные признаки синдрома Нунан включают низкорослость, крыловидные складки на шее, куриную или воронкообразную грудь, вальгусную деформацию локтевых суставов, врожденные пороки правых отделов сердца и характерные лицевые аномалии: гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз, микрогнатию и нарушения формы ушей. Реже наблюдаются клинодактилия, грыжи и аномалии позвоночника. Средний IQ больных школьного возраста — 86 (колебания от 53 до 127). Вербальный IQ обычно выше, чем для невербальных навыков. Обычно отмечается нейросенсорная тугоухость на звуки высокой частоты. Среди пороков сердца чаще всего встречаются стеноз клапанов легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия и дефект межпредсердной перегородки. Наблюдались также случаи гепатоспленомегалии с тяжелыми заболеваниями крови, включая низкий

уровень факторов свертывания XI и XII, острый лимфобластный и хронический миеломоноцитарный лейкоз. Описано сочетание синдрома Нунан с нейрофиброматозом типа I, но сцепленность этих патологий была исключена. Изменения, характерные для синдрома Нунан, могут быть частью фенотипических проявлений мутации гена *NF1*, что указывает на возможность локализации генного локуса этого синдрома на той же хромосоме (17q). У некоторых больных с дефектами гена *NF1* и признаками синдрома Нунан позднее был диагностирован синдром Тернера. У больных мальчиков часто наблюдается крипторхизм или маленькие яички. Гипогонадизм отмечается не всегда. Половое развитие запаздывает на 2 года; окончательный рост достигается к концу 2-го десятилетия и обычно остается на нижней границе нормы. О синдроме Нунан у плода свидетельствуют отеки и водянка, а также укорочение бедренных костей при нормальном кариотипе.

Лечение. Как и при синдроме Тернера, введение гормона роста увеличивает скорость роста, не оказывая нежелательного действия на толщину стенок желудочков сердца. Увеличение окончательного роста после такого лечения описано менее чем в 12 случаях.

Синдром Клайнфелтера

См. также т. 1, гл. 30 и гл. 150.

Этиология. Примерно 1 из 500 мальчиков рождается с набором хромосом 47,XXY. Это самый частый вид анеуплоидии половых хромосом у мужчин. Он встречается примерно у 1% психически отсталых лиц и особенно часто обнаруживается среди детей с IQ чуть выше 50, а также больных психиатрических учреждений. Среди страдающих бесплодием мужчин распространенность этой патологии достигает 3%. Хромосомные aberrации чаще всего обусловлены нерасхождением X- и Y-хромосом в мейозе в процессе гаметогенеза у родителей. Дополнительная X-хромосома в 54% случаев имеет материнское происхождение и в 46% — отцовское. С увеличением возраста матери риск нерасхождения хромосом в мейозе возрастает, но в большинстве случаев дети с синдромом Клайнфелтера рождаются у молодых матерей.

Для больных с этим синдромом наиболее характерен набор хромосом 47,XXY (80%), но у некоторых наблюдается мозаицизм: 46,XY/47,XXY,

46,XY/48,XXYY, 45,X/46,XY/47,XXY или 46,XX/47,XXY. В редких случаях наблюдаются варианты синдрома Клайнфелтера, характеризующиеся наличием в кариотипе более двух X-хромосом: 48,XXXU, 49,XXXYY, 49,XXXXU, 50,XXXXYY, 47,XXU/48,XXXU, 47,XXU/49,XXXXU или 48,XXYY. Даже в присутствии целых четырех X-хромосом Y-хромосома определяет мужской фенотип. У большинства больных с четырьмя или пятью X-хромосомами все дополнительные хромосомы получены от одного из родителей и это не зависит от возраста последних.

Клинические проявления. Клинические проявления этого синдрома у детей малочисленны и слабо выражены. Поэтому диагноз редко устанавливают до периода полового развития. Поскольку поведенческие и психические сдвиги обычно возникают задолго до нарушений полового развития, синдром Клайнфелтера следует подозревать у всех психически отсталых мальчиков, а также у детей с психосоциальными отклонениями, низкими когнитивными способностями или плохой успеваемостью в школе. Больные могут постоянно испытывать страх, отставать в общем развитии, быть чрезмерно робкими или, напротив, агрессивными и склонными к асоциальным поступкам, например поджигательству. Согласно данным проспективного наблюдения за группой детей с кариотипом 47,XXU, в первые 5 лет у них отмечались относительно легкие отклонения от нормы. Ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных физических, психических или эмоциональных нарушений. Некоторые больные отличались малой активностью, плохой координацией движений и позже начинали говорить. Трудности возникали впервые при поступлении в школу. Общий IQ мог быть нормальным, но вербальный оказывался несколько сниженным. Обычно отмечались нарушения вербально-познавательных функций и недостаточные успехи в чтении, письме и арифметике. В позднем подростковом возрасте уже большинство детей с синдромом Клайнфелтера проявляли сниженную способность к обучению (в основном, из-за языковых трудностей) и значительно отставали от здоровых сверстников. Тем не менее очень многие из них сумели закончить среднюю школу. МРТ с высоким разрешением обнаруживало уменьшение объема серого вещества в левой височной доле головного мозга (при лечении тестостероном это было выражено в меньшей степени).

Больные обычно отличаются высоким ростом, стройностью, относительно низкой массой тела и длинными ногами, но телосложение может быть различным. Яички, как правило, меньше возрастной нормы, но это выявляется лишь после окончания периода полового развития, когда становится заметным, что они перестали расти, не достигнув нормальных размеров. Размер полового члена также меньше нормального, и у некоторых больных отмечаются крипторхизм или гипоспадия.

Половое развитие может запаздывать. Обычно имеется та или иная степень недостаточности андрогенов. Почти у 80% взрослых больных развивается гинекомастия; у них плохо растут усы и борода, и большинство из них бреется не каждый день. Самой распространенной патологией яичек является остановка сперматогенеза с преобладанием клеток Сертоли. В сперматозоидах очень часто выявляется анеуплоидия половых хромосом. Обычно наблюдается азооспермия и бесплодие, хотя описаны редкие случаи сохранения фертильности. Экстракция сперматозоидов из яичек с последующей их инъекцией в цитоплазму яйцеклеток может приводить к рождению здоровых детей. В 25% проб обнаруживаются антиспермальные антитела. При синдроме Клайнфелтера без мозаицизма в большинстве сперматозоидов (94%) находят нормальную сегрегацию половых хромосом.

Рост больных обычно выше среднего. У них повышена частота легочных заболеваний, варикозной болезни вен и рака молочных желез. Среди 93 случаев рака молочной железы у мужчин у 7 (7,5%) был обнаружен синдром Клайнфелтера. Наблюдались и опухоли средостения из зародышевых клеток; некоторые из них вырабатывали ХГ и были причиной преждевременного полового развития мальчиков. Описаны также случаи лейкозов, лимфом и других гемобластозов. Наиболее высокий относительный риск рака (2,7) приходится на возраст 15–30 лет.

У взрослых с мозаицизмом XY/XXU признаки синдрома Клайнфелтера встречаются реже и выражены слабее. Дети с таким мозаицизмом имеют лучший прогноз в отношении вирилизации, фертильности и психосоциальной адаптации.

Варианты синдрома Клайнфелтера. В тех случаях, когда число X-хромосом превышает 2, клинические проявления, включая умственную отсталость и нарушения вирилизации, выражены в большей степени. Чаще всего встречается вариант XX/YY

(1:50 000 новорожденных мальчиков). У большинства больных при этом IQ колеблется в пределах 60–80 баллов, но у 10% больных он превышает 110 баллов. Мужской фенотип при кариотипе XX/YУ мало отличается от фенотипа больных с кариотипом ХХУ, разве что первые обычно обладают более высоким ростом. Вариант 49,XXXXУ можно отличить уже в детском возрасте. Он встречается с частотой 1:80 000–100 000 новорожденных мальчиков и обусловлен последовательным нерасхождением хромосом в мейозе. Умственная отсталость резко выражена. Больные отличаются короткой шеей и грубыми чертами лица с широко расставленными глазами, легким косоглазием, эпикантом, широким и плоским вздернутым носом, широко открытым ртом и крупными ушами неправильной формы. Яички маленькие, часто наблюдается крипторхизм. Характерна гипоплазия мошонки и микропения. Обычно имеются признаки, напоминающие синдром Дауна (например, укорочение и искривление последней фаланги V пальца руки, единственная поперечная ладонная складка и мышечная гипотония), а также другие аномалии скелета (включая вальгусную деформацию локтевых суставов и ограниченную способность к супинации кисти). При рентгенологическом исследовании чаще всего находят сращение или смещение лучевых и локтевых костей, удлинение лучевой кости, псевдоэпифизы, сколиоз или кифоз, соха *valga* и отставание костного возраста от хронологического. Эти изменения наблюдаются у многих больных с кариотипом 49,XXXXУ, а также при мозаицизме 48,XXXУ/49,XXXXУ (рис. 173.1), 48,XXXУ/49,XXXXУ/50,XXXXУ и 48,XXXУ/49,XXXXУ/50,XXXXУУ. Сообщалось о пренатальной диагностике варианта 49,XXXXУ. В этом случае у плода обнаружены внутриутробная задержка роста, отек и гигрома шеи.

Вариант 48,XXXУ встречается сравнительно редко. Его клинические проявления обычно менее тяжелые, чем у больных с кариотипом 49,XXXXУ, и более выражены, чем при кариотипе 47,XXУ. Для этого состояния характерны легкая умственная отсталость, позднее начало речи и ходьбы, а также пассивное и приятное для окружающих поведение.

Описано очень немного больных с кариотипами 49,XYУУ и 49,XXYУУ. В обоих случаях наблюдались признаки дизморфии и умственная отсталость.

Лабораторные исследования. Большинство мужчин с синдромом Клайнфелтера живут всю



Рис. 173.1. 12-летний мальчик с мозаицизмом 48,XXXУ/49,XXXXУ. Отмечаются прогнатизм, складки эпиканта, сколиоз, очень маленькие яички, тяжелая умственная отсталость, клинодактилия и сращения лучевой и локтевой костей

жизнь без диагноза. Хромосомный анализ показан при малейших подозрениях на этот синдром, особенно у детей, находящихся в исправительных учреждениях и психиатрических клиниках, а также страдающих умственной отсталостью. До 10-летнего возраста у мальчиков с кариотипом 47,XXУ уровень ФСГ и ЛГ в плазме, равно как и ответ гонадотропинов на ГнРГ и ХГ, нормальный. На ранних стадиях полового развития яички увеличиваются, как и у здоровых детей, но в середине этого периода их рост прекращается, а уровень гонадотропинов возрастает. Содержание тестостерона оказывается несколько ниже нормы. Концентрация ингибина В снижена. Гинекомастия, развивающаяся во время полового созревания, обусловлена повышенным уровнем эстрадиола и высоким отношением эстрадиол/тестостерон в крови. Несмотря на гипогонадизм, у большинства больных сохраняется нормальная плотность костей.

При биопсии яичек до полового развития обнаруживают только уменьшение или полное отсут-

ствие зародышевых клеток. После этого периода находят гиалинизацию мембран семенных канальцев, аденоматозные скопления клеток Лейдига и преобладание клеток Сертоли. Характерны азооспермия и бесплодие.

Лечение. Характер заместительной терапии длительно действующими препаратами тестостерона зависит от возраста больного. Лечение следует начинать в возрасте 11–12 лет. Тестостерона энантат в начальной дозе 25–50 мг вводят внутримышечно 1 раз в 3–4 нед. Каждые 6–9 мес. дозу увеличивают на 50 мг, пока не будет достигнута поддерживающая доза для взрослых (200–250 мг каждые 3–4 нед.). В это время инъекции можно заменить пластырями или гелем с тестостероном. Лечение в более позднем возрасте начинают с бо, льших доз и увеличивают их на бо, льшую величину, что позволяет ускорить вирилизацию. Лечение тестостероном приводит к увеличению размеров предстательной железы и уровня простатического специфического антигена. Метод внутрицитоплазматической инъекции сперматозоидов дает возможность больным иметь детей.

Мужчины с кариотипом XX

Эта патология обнаруживается с частотой 1:20 000 новорожденных мальчиков. Для фенотипических мальчиков характерны маленькие яички и половой член. Яичники и производные мюллеровых протоков отсутствуют, что отличает это состояние от истинного гермафродитизма с кариотипом XX (см. п. 178.3). Телосложение напоминает синдром Клайнфелтера, но в последнем случае больные выше ростом. У некоторых больных отмечают неопущение яичек и гипоспадия. Гистологические изменения в яичках, в основном, те же, что при синдроме Клайнфелтера. К врачу обращаются обычно в зрелом возрасте с жалобами на гипогонадизм, гинекомастию или бесплодие. Недостаточность яичек сопровождается повышением уровня гонадотропных гормонов гипофиза. В отдельных случаях диагноз устанавливали пренатально по расхождению данных УЗИ с результатами кариотипирования.

У 80% больных мужчин с кариотипом XX одна из X-хромосом содержит ген *SRY*. Транслокация генов между Y- и X-хромосомой происходит при мейозе у отца, когда конъюгируют короткие плечи

этих хромосом. Больные получают одну материнскую и одну отцовскую X-хромосому, содержащую транслоцированный ген, кодирующий фактор развития яичек. Возможность такой транслокации определяется близким расположением гена *SRY* к псевдоаутосомному участку, где в ходе мейоза происходит нормальная рекомбинация X- и Y-хромосом. У большинства мальчиков с кариотипом XX до начала полового созревания отмечается гипоспадия и микропенис. У таких больных обычно отсутствуют последовательности Y-хромосомы, что свидетельствует об иных механизмах вирилизации (см. гл. 172). Для выявления небольшого сегмента *SRY* в нуклеотидной последовательности ДНК применяются методы FISH и примирования *in situ*. Аномалии фрагмента Yp могут обусловить рождение ребенка с наружными половыми органами промежуточного типа.

Мужчины с кариотипом 45,X

См. также гл. 172.

Известно очень небольшое число мужчин с кариотипом 45,X и транслокацией последовательности Yp в аутосому. В одном случае обнаружена транслокация конечного участка короткого плеча Y-хромосомы в X-хромосому. В другом предположена транслокация гена *SRY* в аутосому. Описан также случай дисхондростеоза Лери–Вейлля, потери гена *SHOX* и транслокации гена *SRY* на короткое плечо X-хромосомы у мужчины с кариотипом 45,X.

Мужчины с кариотипом XXX

Кариотип 47,XXX вследствие дефекта транслокации X- и Y-хромосом при мейозе у отца и нерасхождения двух X-хромосом при мейозе у матери был обнаружен у жителя Японии. У мужчины нормального роста и с нормальным размером полового члена наблюдалось скудное оволосение лобка и гипоплазия находящегося в мошонке яичек (4 мл); имелась гинекомастия и тяжелая умственная отсталость.

Мужчины с кариотипом XYY

При этом состоянии гипогонадизм отсутствует, и оно рассматривается здесь лишь для сравнения с мужчинами с кариотипами XXY и XX.

Набор хромосом ХУУ встречается с частотой примерно 1:1000 новорожденных мальчиков. В большинстве таких случаев дополнительная Y-хромосома образуется в результате нерасхождения при 2-м делении мейоза после нормального 1-го деления. Впервые этот синдром был выявлен у взрослых, и частая его встречаемость среди заключенных и психически больных породила мнение о том, что он характеризуется склонностью к физическому насилию и преступлениям. Действительно, кариотип ХУУ обнаруживается среди заключенных и психически больных мужчин почти в 20 раз чаще, чем среди новорожденных. Взрослые с таким кариотипом обладают импульсивным характером и чаще совершают асоциальные поступки, но они вовсе не столь агрессивны, как принято считать. У мальчиков с кариотипом 47,ХУУ находили сниженную способность к концентрации внимания и низкую самооценку. Они совершали импульсивные поступки и плохо контактировали с окружающими. Сходные поведенческие сдвиги наблюдались также у лиц с кариотипом 48,ХХУУ и 48,ХУУУ.

Фенотип взрослых мужчин с кариотипом ХУУ имеет мало особенностей. Обычно они высокого роста и страдают абсцедирующими и шаровидными угрями. Наблюдались и изменения в строении наружных половых органов, но в этих случаях, возможно, имел место скрытый мозаицизм Х/ХУУ. Среди таких лиц чаще, чем в общей популяции, обнаруживается удлинение интервала P-R на ЭКГ и сращение костей предплечья. Сообщалось о случаях агенезии и кистозной дисплазии почек, а также гемобластозов. Сколько-нибудь отчетливые эндокринные нарушения не наблюдались. Это состояние ставит перед специалистами по генетическому консультированию серьезную проблему. Риск некоторых отклонений в развитии, вероятно, существует, но он далеко не столь велик, как полагали раньше. Наиболее частым основанием для кариотипирования у мужчин с 47,ХУУ остаются опасения относительно нарушений развития и/или поведенческих сдвигов. Дети с аномалиями половых хромосом чаще испытывают трудности при обучении, медленнее приобретают необходимые навыки и хуже адаптируются к социальным условиям. Постоянное внимание и сочувственное отношение членов семьи помогает ребенку справиться со всеми этими трудностями.

173.2. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

При вторичном гипогонадизме имеется дефицит ФСГ и/или ЛГ. Основной дефект локализуется либо в гипофизе, либо в гипоталамусе (в случае нарушения секреции ГнРГ). В отсутствие стимулирующего действия гонадотропных гормонов яички остаются на препубертатной стадии развития. Это состояние диагностируют в грудном возрасте, в пубертатном возрасте и гораздо реже у взрослых людей. При вторичном гипогонадизме обнаружено несколько разных генных дефектов.

Этиология

Гипопитуитаризм. При гипопитуитаризме обычно наблюдается дефицит гонадотропных гормонов и вторичный гипогонадизм (см. гл. 147). При органических повреждениях гипофиза или соседних тканей (врожденных или приобретенных) гонадотропная недостаточность имеет гипофизарное происхождение. У большинства больных с идиопатическим гипопитуитаризмом дефект локализуется в гипоталамусе и приводит к дефициту ГнРГ. При множественной недостаточности гипофизарных гормонов выявлены дефекты гипофизарных факторов транскрипции PROP-1, HESX-1 и LHX-3. На дефицит гонадотропинов у новорожденных мальчиков с недостаточностью гормона роста может указывать микропения (длина полового члена менее 2,5 см). В таких случаях проводят специальные диагностические исследования. После 6-месячного возраста и до периода полового развития диагностировать недостаточность гонадотропинов довольно трудно.

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов. В основе этого состояния обычно лежит патология гипоталамуса, а не гипофиза. Оно обнаруживается с частотой 1:10 000 мальчиков и 1:50 000 девочек и бывает обусловлено различными причинами. Недостаточность ГнРГ может быть полной или частичной, спорадической или семейной. Одна из наиболее частых генетических форм вторичного гипогонадизма, *синдром Каллмана*, характеризуется сочетанием гипогонадизма с anosmией или гипосмией. В основе этого X-сцепленного синдрома лежат мутации гена KAL, расположенного на хромосоме Xp22.3. Сочетание с дефектами обоняния обусловлено нарушением миграции обонятельных аксонов и ГнРГ-секретирующих нейронов

из места их общего образования в обонятельную луковицу головного мозга. Ген *KAL* кодирует аносмин-1 — внеклеточный матриксный гликопротеид, облегчающий рост и миграцию нейронов. Он экспрессируется также в различных участках головного мозга, мезенхимальных тканях лица, первичной и окончательной почке. Этим объясняются некоторые сопутствующие синдрому Каллмана аномалии: синкинезия, лицевые дефекты по средней линии и агенезия почки.

В одних семьях больные страдают аносмией в сочетании с гипогонадизмом, а в других она встречается как в сочетании с гипогонадизмом, так и без него. У некоторых больных возможны расщепление губы и нёба, гипотелоризм, нейросенсорная глухота, односторонняя агенезия почки, неврологические нарушения и другие патологии. Если причиной синдрома Каллмана служат делеции терминальных или срединных локусов Xp22.3, то одновременно могут иметь место другие врожденные генные синдромы — недостаточность стероидной сульфатазы, точечная хондродисплазия, X-сцепленный ихтиоз или глазной альбинизм. Описаны аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные формы синдрома Каллмана.

Вторичный гипогонадизм, обусловленный нарушением секреции ГнРГ, сопутствует и *X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников*. У таких больных выявлена мутация гена *DAX1*, расположенного на хромосоме Xp21.2–21.3. Иногда в этих случаях имеются признаки синдрома генных последовательностей — недостаточность глицерокиназы, миопатия Дюшенна и недостаточность орнитинкарбамилтрансферазы. Большинство больных с мутациями гена *DAX1* — мальчики, у которых вторичный гипогонадизм развивается в подростковом возрасте. Однако описан и случай позднего начала надпочечниковой недостаточности с признаками вторичного гипогонадизма, а также два случая вторичного гипогонадизма у девочек с задержкой полового развития. Эти девочки принадлежали к большим семьям, в которых были мальчики с классической формой вторичного гипогонадизма. В отсутствие надпочечниковой недостаточности, хотя бы в семейном анамнезе, дефекты гена *DAX1* у больных с задержкой полового развития или с вторичным гипогонадизмом встречаются редко.

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы могут быть связаны с дефектами нескольких генов, кодирующих либо гормоны,

либо их рецепторы. В зависимости от локализации и характера такие мутации могут приводить к гипогонадизму, преждевременному половому развитию или формированию наружных половых органов промежуточного типа. В настоящее время в качестве причины вторичного гипогонадизма (обычно у смешанных гетерозигот) известно 8 мутаций гена, кодирующего рецептор ГнРГ, которые могут приводить к частичному или полному гипогонадизму. Причиной вторичного гипогонадизма гипофизарного происхождения служат мутации гена, кодирующего β -субъединицу ЛГ. Дефекты рецептора ЛГ в половых железах обуславливают гипоплазию клеток Лейдига и недостаточную вирилизацию генетических мальчиков. Описан случай микропении у мальчика с яичками нормальных размеров, которые не секретировали тестостерон даже после повторных курсов введения ХГ. По аналогии с синдромом исчезновения яичек у этого больного предполагался синдром исчезновения клеток Лейдига. Клетки Лейдига плода, как и в норме, должны были функционировать в I триместре беременности, но недостаточная из-за дефекта рецепторов ЛГ секреция тестостерона во II и III триместрах привела к рождению ребенка с микропенией. У 18-летнего мужчины, обследованного по поводу задержки полового развития, и у 3 женщин с тем же нарушением и первичной аменореей была обнаружена ранее неизвестная мутация гена β -субъединицы ФСГ (табл. 173.1). В основе вторичного гипогонадизма могут лежать также мутации генов, кодирующих лептин, рецептор лептина и эндопептидазу — прогормонконвертазу-1.

Другие заболевания. Вторичный гипогонадизм наблюдался у ряда больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом, у лиц с повышенным уровнем мелатонина и при многих других заболеваниях, например при синдромах Барде–Бидля, Прадера–Вилли, множественных лентиго и некоторых синдромах с атаксией.

Диагностика. Содержание гонадотропных гормонов и половых стероидов в плазме остается на препубертатном уровне. Отсутствует и ночная импульсная секреция ЛГ. Ответ гонадотропинов на ГнРГ или более активные его аналоги заметно ослаблен. Такие изменения характерны и для здоровых подростков с конституциональной задержкой полового развития, поэтому различить эти состояния очень трудно. Диагностические пробы с ГнРГ, тиролиберином, метоклопрамидом или домперидо-

Таблица 167.1

Известные дефекты генов, лежащие в основе гипогонадизма

Дефект	Клиническое состояние	Пол
ГнРГ		
KAL-1	Синдром Каллмана	Оба пола
DAX-1	X-сцепленная гипоплазия надпочечников и вторичный гипогонадизм	Мужчины
Рецептор	Семейный вторичный гипогонадизм	Оба пола
ЛГ		
β -субъединица	Задержка полового развития, гипоплазия клеток Лейдига, бесплодие	Мужчины
Рецептор	Мужской псевдгермафродитизм, гипоплазия клеток Лейдига, микропенис Аменорея	Оба пола
ФСГ		
β -субъединица	Задержка полового развития Аменорея	Оба пола
Рецептор	Недостаточность яичников Опухоли яичников из клеток трофобласта	Женщины

ном не дают надежных результатов. О приближающемся половом развитии можно судить по уровню тестостерона в сыворотке крови в 8 часов утра. У всех мальчиков, у которых объем яичек в 15-летнем возрасте превышал 4 мл, и у 77% тех, у кого такой объем регистрировался в 12 лет, уровень тестостерона был выше 0,7 нмоль/л (20 мг%). С другой стороны, только 25% мальчиков из тех, у кого этот уровень был ниже 0,7 нмоль/л, вступали в период полового развития в 15-летнем возрасте. Отличить подростков с гипогонадизмом от мальчиков с задержкой полового развития можно по реакции на ГнРГ или его аналог после предварительной подготовки гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы импульсным введением ГнРГ в течение 36 ч.

Недостаточность гонадотропинов вероятна в случаях дефицита других гипофизарных гормонов, например ГР, особенно если это сопровождается дефицитом и АКТГ. На хроническую недостаточность гонадотропных гормонов обычно указывает аносмия, но отдельные ее случаи отмечены и при конституциональной задержке полового развития (до 18–20 лет). Хотя аносмия у членов семьи или у данного больного может иметь место с раннего детства, сами больные редко жалуются на нее. По-

этому во всех случаях задержки полового развития необходимо специально интересоваться обонянием больных. С помощью МРТ у некоторых из них можно обнаружить аномалии обонятельных долей и борозд в головном мозге. Определение уровня пролактина в сыворотке крови позволяет исключить пролактиному, которая все чаще выявляется при задержке полового развития.

Существуют возможности установить диагноз у гетерозигот и новорожденных с X-сцепленной формой синдрома Каллмана. В норме на протяжении первых 3–4 мес. жизни обнаруживается обычное физиологическое возрастание уровня гонадотропных гормонов и половых стероидов, а реакция на ГнРГ в это время выражена сильнее, чем в годы, предшествующие пубертатному периоду.

Лечение. Прежде чем начинать лечение изолированной недостаточности ГнРГ, необходимо исключить конституциональную задержку полового развития. Примерно у 3% мальчиков 14-летнего возраста объем яичек не достигает 4 мл, но истинный вторичный гипогонадизм явление редкое. Однако даже умеренная задержка полового развития и роста вызывает тяжелые психологические переживания и требует внимания. В большинстве случаев достаточно просто успокоить родителей и самого мальчика, объяснив им, что половое развитие наступает не в строго определенные сроки. Если же к 15 годам признаки начала полового развития отсутствуют, а уровень тестостерона меньше 50 нг%, показан короткий курс лечения тестостероном. Внутримышечное введение тестостерона энантата в дозе 100 мг ежемесячно в течение 4–6 мес. обычно приводит к появлению вторичных половых признаков и ускорению роста. Это помогает отличить конституциональную задержку полового развития от изолированной недостаточности гонадотропных гормонов. Возраст начала лечения следует определять индивидуально.

При установленном дефиците гонадотропных гормонов применяют ту же схему лечения длительно действующими препаратами тестостерона, что и при первичном гипогонадизме (см. п. 173.1). Подкожное или внутримышечное введение хорионического гонадотропина (ХГЧ) в дозе 500–1000 МЕ 3 раза в неделю стимулирует рост яичек и сперматогенез. Если через 6–12 мес. достаточного увеличения яичек не происходит, можно добавить менотропин) в дозе 37,5–150 МЕ 3 раза в неделю. В зрелом возрасте для восстановления сперматогенеза с помо-

щью этих препаратов требуется около 2 лет. Для стимуляции роста и функции половых желез можно применять рекомбинантные гонадотропины.

Более физиологичный, но обременительный метод лечения предполагает подкожное или внутривенное введение ГнРГ в импульсном режиме с использованием программируемого перистальтического насоса. У большинства больных для максимальной стимуляции роста яичек и достижения сперматогенеза продолжительность такого лечения составляет около 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Achermann J. C., Jameson J. L.* Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 3–15.
- Bader-Meunier B., Tchernia G., Mielot F.* et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 1997; 130: 885.
- Bahuau M., Houdayer C., Assouline B.* et al. Novel recurrent nonsense mutation causing neurofibromatosis type 1 (NF1) in a family segregating both NF1 and Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 75: 254.
- Carrel A. L., Myers S. E., Whitman B. Y.* et al. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1000; 1342: 15–21.
- Chen C. P., Chern S. R., Chang C. L.* et al. Prenatal diagnosis and genetic analysis of X chromosome polysomy 49,XXXXY. *Prenat Diagn* 2000; 20: 754–7.
- Cotterill A. M., McKenna W. J., Brady A. F.* et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2291.
- DeRoux N., Young J., Misrahi M.* et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1597.
- Dobs A. S., Hoover D. R., Chen M. C.* et al. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 33.
- Domenice S., Nishi M. Y., Billerbeck A. E.* et al. Molecular analysis of SRY gene in Brailizan 46,XXX sex reversed patients: Absence of SRY sequence in gonadal tissue. *Med Sci Monit* 2001; 7: 238–41.
- Foresta C., Galeazzi C., Bettella A.* et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 203.
- Fuleihan G. E. H.* Tissue-specific estrogens — the promise for the future. *N Engl J Med* 1997; 337: 1686.
- Geschwind D. H., Boone K. B., Miller B. L.* et al. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 107–16.
- Gnessi J., Fabbri A., Spera G.* Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: An integrated system with hormones and local environment. *Endocr Rev* 1997; 18: 541.
- Goodfellow P. N., Camerino G.* DAX-1, an "antitestis" gene. *EXS* 2001; 91: 57–69.
- Hardelin J.* Kallmann syndrome: Towards molecular pathogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 75–81.
- Hayes F. J., Hall J. E., Boepple P. A.* et al. Differential control of gonadotropin secretion in the human: Endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 826: 1835.
- Hultborn R., Hanson C., Kopf I.* et al. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17: 4293.
- Kadandale J. S., Wachtel S. S., Tunca Y.* et al. Localization of SRY by primed in situ labeling in XX and XY sex reversal. *Am J Med Genet* 2000; 95: 71–4.
- Khorram O., Patrizio P., Wang C.* et al. Reproductive Technologies for Male Infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2373–9.
- Kotlar T. J., Young R. H., Albanese C.* et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor occurs frequently in human ovarian sex cord tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1020.
- Latronico A. C., Anast J., Arnhold I. J.* et al. Brief report: Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507.
- Layman L. C., Lee E. J., Peak D. B.* et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle stimulating hormone β -subunit gene. *N Engl J Med* 1997; 337: 607.
- Lee M. M., Donahoe P. K., Silverman B. L.* et al. Measurements of serum mullenan inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 1997; 336: 1480.
- MacLean H. E., Warne G. L., Zajac J. D.* Intersex disorders: Shedding light on male sexual differentiation beyond SRY. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 101.
- Matthews C. H., Borgato S., Beck-Peccoz et al.* Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993; 5: 83.
- Maya-Nunez G., Janovick J. A., Ulloa-Aguirre A.* et al. Molecular basis of hypogonadotropic hypogonadism: Restoration of mutant (E⁹⁰K) GnRH receptor function by a deletion at a distant site. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2144–9.
- McCabe E. R. B.* Vulnerability within a robust complex system — DAX1 mutations and steroidogenic axis development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 41–3.
- Merke D. P., Tajima T., Baron J.* et al. Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive

- mutation in the DAX1 gene. *N Engl J Med* 1999; 340: 1248–52.
- Meyer J., Sudbeck P., Held M. et al. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: Lack of genotype/phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 9108.
- Miller S. P., Riley P., Shevell M. I. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 226–8.
- Misrahi M., Medun G., Pissard S. et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2159.
- Muller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 58.
- Nisbet D. L., Griffin D. R., Chitty L. S. Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19: 642–7.
- Noonan J. A. Noonan syndrome revisited. *J Pediatr* 1999; 135: 667–8.
- Ogata T., Matsuo M., Muroya K. et al. 47,XXX male A clinical and molecular study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 353–6.
- Palermo G. D., Schlegel P. N., Sills E. S. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 588.
- Patwardhan A. J., Eliez S., Bender B. et al. Brain morphology in Klinefelter syndrome: Extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology* 2000; 54: 2218–23.
- Phillip M., Arbelle J. E., Segev Y., Parvan R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the P-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998; 338: 1729.
- Robinson D. O., Jacobs P. A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2205–9.
- Romano A. A., Blethen S. L., Dana K. et al. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: The National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996; 128: S18.
- Rovet J., Netley C., Keenan M. et al. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil* 1996; 29: 180.
- Smals A. G. H., Hermus A. R. M., Boers G. H. J. et al. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 602.
- Stavrou S. S., Zhu Y. S., Cai L. Q. et al. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2091.
- Stuppia L., Calabrese G., Borrelli P. et al. Loss of the SHOX gene associated with Leri-Weill dyschondrosteosis in a 45,X male. *J Med Genet* 1999; 36: 711–3.
- Toledo S. P. A., Brunner H. G., Kraaij R. et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3850.
- VanDop C., Burstein S., Conte F. A. et al. Isolated gonadotropin deficiency in boys: Clinical characteristics and growth. *J Pediatr* 1987; 111: 684.
- Wu F. C., Brown D. C., Butler G. E. et al. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 26.

Глава 174

Ложное преждевременное половое развитие вследствие опухолей яичек

Одна из редких причин ложного преждевременного полового развития — *лейдигома*, сопровождающаяся увеличением одного из яичек. На долю лейдигом приходится 3% всех опухолей яичек. До периода полового развития в яичках сравнительно мало клеток Лейдига, поэтому опухоли из этих клеток чаще встречаются у лиц зрелого возраста. В двух из описанных у детей случаев лейдигома имела у одного из каждой пары однояйцовых близнецов. Как правило, лейдигомы — опухоли односторонние и доброкачественные; злокачественными бывает лишь 10% из них. Характерная микроскопическая особенность лейдигом — присутствие в них кристаллов Рейнке, но они обнаруживаются лишь в 50% таких опухолей. В ткани одной из лейдигом яичка выявлена активирующая мутация гена стимуляторного G-белка. В дисгерминомах (но не в сертолиомах или лейдигомах) яичек у взрослых лиц обнаружена биаллельная экспрессия гена *H19*.

Клинически лейдигома проявляется преждевременным половым развитием у мальчиков, которое начинается обычно в возрасте 5–9 лет. Иногда развивается гинекомастия. Обнаружить такую опу-

холь не составляет труда, так как второе яичко сохраняет нормальные для возраста больного размеры.

Уровень тестостерона в плазме резко повышен, а содержание ФСГ и ЛГ снижено и не возрастает под действием ГнРГ. Маленькую непальпируемую опухоль можно выявить с помощью УЗИ. Тонкоигольная аспирационная биопсия помогает верифицировать диагноз.

Лечение сводится к хирургическому удалению пораженного яичка. Вирилизация после этого не прогрессирует, а иногда и регрессирует.

Лейдигому может имитировать опухоль, развивающаяся из остатков надпочечниковой ткани в яичках. В отсутствие кристаллов Рейнке эти опухоли гистологически неразличимы. Опухоли из остатков надпочечниковой ткани обычно двусторонние. Они встречаются у подростков и молодых людей с ВГКН (как правило, при синдроме потери соли), их рост стимулируется при недостаточной супрессивной кортикостероидной терапии. Достаточные дозы кортикостероидов почти всегда подавляют их развитие. О происхождении таких опухолей свидетельствует присутствие в них 21-гидроксилазы. Ошибка в диагностике может привести к ненужной орхидэктомии.

Самая распространенная причина наследственной умственной отсталости — синдром ломкой X-хромосомы, встречающийся с частотой 1:2000 новорожденных. В его основе лежит амплификация полиморфного повтора CGG на 5'-нетранслируемом участке гена *FMR1*, расположенного на хромосоме Xp17.3. При длине повтора, превышающей 200 повторов CGG, происходит метилирование промоторной области гена и не образуется его продукт — FMRP. Характерный признак данного синдрома — двустороннее увеличение размеров яичек (макроорхизм); их объем после полового развития достигает 40–50 мл. У детей младше 6 лет яички обычно еще не увеличены, но к 8–10-летнему возрасту у большинства больных их объем превышает 3 мл. Яички не содержат узлов и сохраняют нормальное гистологическое строение. Гормональные изменения отсутствуют. Окончательный диагноз устанавливают путем определения повторов CGG при прямом анализе ДНК (см. т. 1, гл. 30).

Развитие молочных желез у мальчиков наблюдается при *опухоли стромы полового тяжа с коллективными трубочками*, характерной для синдрома Пейтца–Егерса. Эти опухоли обычно мультифо-

кальны, поражают оба яичка и выявляются при УЗИ. Феминизация мальчиков обусловлена высокой ароматазной активностью (P450aom) опухоли.

При *одностороннем крипторхизме* размеры второго яичка примерно на 25% превышают возрастную норму. Увеличение яичек наблюдалось также при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна–Геноха) и лимфангиэктазии. В яичках иногда обнаруживаются эпидермоидные или дермоидные кисты.

ЛИТЕРАТУРА

- Assi A., Sironi M., Bacchiom A. M. et al. Leydig cell tumor of the testis: A cytohistological, immunohistochemical, and ultrastructural case study. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 2626.
- Clark R. V., Albertson B. D., Monabi A. et al. Steroidogenic enzyme activities, morphology and receptor studies of a testicular rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1408.
- Coen P., Kulin H., Ballantine T. et al. An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Engl J Med* 1991; 324: 317.
- Combes-Moukousky M. E., Kottler M. L., Valensi P. et al. Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1390.
- Fragoso M. C. B. V., Latronico A. C., Carvalho F. M. et al. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2074.
- Hoogeveen A. T., Oostra B. A. The fragile X syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1991; 20: 139.
- Nisula B. C., Lonaux D. L., Sherns R. J. et al. Benign bilateral testicular enlargement. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 440.
- Rosenberg T., Gilboa Y., Golik A. et al. Pseudoprecocious puberty in a young boy due to interstitial cell adenomas of the testis. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 79.

Глава 175

Гинекомастия

Гинекомастия (развитие ткани молочных желез у мужчин) — часто встречающееся состояние. Истинную гинекомастию (присутствие гранулярной

ткани молочных желез) следует отличать от псевдогинекомастии (скопление жира в соответствующей области), которая наблюдается у мальчиков с избыточной массой тела. Гинекомастия обычно связана с изменением соотношения эстрогенов и андрогенов, но ее основная причина обычно остается неизвестной. У большинства новорожденных мальчиков она обусловлена стимулирующим действием материнских гормонов и исчезает через несколько недель.

На ранних стадиях полового развития та или иная степень гиперплазии ткани под грудными сосками наблюдается примерно у 70% мальчиков. *Физиологическая пубертатная гинекомастия* может быть односторонней, двусторонней асимметричной или появляться в разное время с двух сторон. Обычно отмечается преходящая болезненность молочных желез. Такая гинекомастия самопроизвольно исчезает через несколько месяцев и редко сохраняется более 2 лет. Средняя концентрация ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона, эстрогена и эстрадиола в плазме не отличается от таковой у мальчиков без гинекомастии, но отношение тестостерон/эстрадиол снижено. В культуре фибробластов кожи лобка таких мальчиков обнаруживается высокая ароматазная активность. Обычно достаточно просто успокоить самого мальчика и его родителей, объяснив им физиологическую и транзиторную природу этого явления. Лечение оправдано лишь в случаях резко выраженной и длительно сохраняющейся гинекомастии, вызывающей серьезное беспокойство больного. *Медикаментозная терапия* обычно направлена на снижение отношения эстрогены/андрогены. Антиэстрогенным действием обладает препарат даназол, но он оказывает множество побочных эффектов. Применялись и ингибиторы ароматазы (тестолактон и анастрозол). К хирургическому удалению гиперплазированной ткани молочных желез прибегают редко. Возможна эндоскопическая операция через подмышечные области.

Доброкачественная и, как правило, транзиторная гинекомастия наблюдалась у детей препубертатного возраста после начала терапии человеческим ГР.

Иногда молочные железы у мальчиков достигают размеров, характерных для девочек III–V стадии полового развития по Таннеру, и не регрессируют впоследствии. В ряде случаев наблюдалась *семейная гинекомастия*, наследуемая как X-сцепленный

или аутосомно-доминантный сцепленный с полом признак. Уровень гонадотропных гормонов, тестостерона, пролактина и стероидсвязывающих глобулинов оставался нормальным. В некоторых семейных и спорадических случаях гинекомастии обнаружено усиленное превращение С19-стероидов в эстрогены (ускорение ароматизации).

Описан случай *синдрома избытка ароматазы* у отца и его сына и дочери, что указывает на аутосомно-доминантное наследование этого состояния. У 9-летнего сына наблюдалась гинекомастия, а у дочери в возрасте 7,5 года — макромastia и преждевременное половое развитие. Активность ароматазы в фибробластах кожи и трансформированных лимфоцитах *in vitro* была значительно повышена. Выявленный полиморфизм гена *P450arom* свидетельствовал об изменении нуклеотидной последовательности в области промотора. Нарушение гена *dax1* у мышей приводит к повышению экспрессии ароматазы.

Причиной гинекомастии в препубертатном возрасте может быть воздействие *экзогенных эстрогенов*, небольшое количество которых может попадать в организм ингаляционным или чрескожным путем, а также при приеме внутрь. Описано 3 случая развития гинекомастии вследствие контакта ребенка с матерью, пользующейся содержащим эстрогены кремом. На такую причину гинекомастии указывает усиленная пигментация сосков и околососковых кружков. Гинекомастию могут вызывать и средства, снижающие уровень андрогенов, особенно свободного тестостерона, или препятствующие взаимодействию андрогенов с их рецепторами в молочных железах.

Гинекомастия у детей возникает также при ряде патологических состояний: вирулизирующей форме ВГКН (например, при недостаточности 11 β -гидроксилазы), лейдигомах или феминизирующих опухолях яичка, *синдроме Пейтца–Егерса* и *опухолях стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками*. Размеры яичек при этом могут оставаться нормальными. Такие опухоли обычно мультифокальны и поражают оба яичка. Причиной гинекомастии служит избыточный синтез ароматазы. Гинекомастия встречается при синдроме Клайнфелтера и при других видах первичного гипогонадизма. Ее часто обнаруживают у мальчиков с псевдогермафродитизмом некоторых типов (особенно при синдроме Рейфенштейна), при синдромах резистентности к андрогенам и при недостаточно-

сти 17-кетостероидредуктазы. Гинекомастия с галактореей заставляет предполагать пролактиному. Причиной гинекомастии и повышенного уровня эстрогенов у мальчиков препубертатного возраста с фиброламееллярным печеночноклеточным раком считается усиленная ароматизация андрогенов в ткани опухоли. У 8-летнего мальчика с кальцифицированной сертолиомой гинекомастия могла быть связана с периферической ароматизацией андрогенов, продуцируемых клетками Лейдига; опухоль, по-видимому, стимулировала дифференцировку клеток Лейдига из интерстициальных клеток. К развитию гинекомастии может приводить гипертиреоз, при котором меняется соотношение андрогенов и эстрогенов (увеличивается связывание андрогенов и снижается содержание свободного тестостерона).

В зрелом возрасте гинекомастия встречается при циррозе печени, лечении застойной сердечной недостаточности препаратами наперстянки, бронхогенном раке, приеме различных нестероидных лечебных средств, а также пристрастии к марихуане. Противогрибковое средство кетоконазол вызывает гинекомастию за счет непосредственного торможения синтеза тестостерона. К развитию гинекомастии может приводить прием и таких веществ, как спиронолактон, метилдофа, фенотиазин, антидепрессанты, кумадин и героин.

ЛИТЕРАТУРА

- Braunstein G. D. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490.
- Bulard J., Mowszowicz I., Schaison G. Increased aromatase in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 618.
- Felner E. I., White P. C. Prepubertal gynecomastia: Indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics* 2000; 105: 1–3.
- Hochberg Z., Even L., Zadik Z. Mineralocorticoids in the mechanism of gynecomastia in adrenal hyperplasia caused by 11 β -hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 258.
- Lazala C., Saenger P. Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 553–60.
- Maclaren N. K., Migeon C. J., Raiti S. Gynecomastia with congenital virilizing adrenal hyperplasia (11 β -hydroxylase deficiency). *J Pediatr* 1975; 86: 579.
- Malozowski S., Stadel B. V. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr* 1995; 126: 659.
- Ohyama T., Takada A., Fujikawa M. et al. Endoscope-assisted transaxillary removal of glandular tissue in gynecomastia. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 62.

Stratakis C. A., Vottero A., Brodies A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1348–57.

Глава 176

Гипофункция яичников

Причиной гипофункции яичников может быть нарушение их развития в эмбриогенезе, постнатальная патология (первичный гипогонадизм), а также дефекты гипофиза или гипоталамуса (вторичный или третичный гипогонадизм). К гипогонадотропному (вторичному) гипогонадизму могут приводить многие хронические заболевания.

176.1. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ У ЖЕНЩИН

Диагностировать первичный гипогонадизм до начала полового развития трудно. За исключением больных с синдромом Тернера, проявления гипогонадизма в этом возрасте обычно отсутствуют.

Синдром Тернера

Тернер описал у взрослых женщин синдром, включающий отсутствие признаков полового развития, крыловидные складки на шее и О-образное искривление рук (см. также гл. 30). Те же признаки плюс низкорослость наблюдал Ульрих у 8-летней девочки. В Европе, но не в США этот синдром часто называют *синдромом Ульриха–Тернера*. Данное состояние определяют как сочетание характерных фенотипических черт с полным или частичным отсутствием второй X-хромосомы независимо от мозаицизма.

Патогенез. У 50% больных с синдромом Тернера обнаруживается набор хромосом 45,X, примерно у 15% — мозаицизм 45,X/46,XX. Другие виды мозаицизма — изохромосомия 45,X/46X,i (Xq), кольцевая перестройка X-хромосомы 45,X/46,X,r(X) или ее фрагменты 45,X/46fra — встречаются менее часто. У 50–70% больных с кариотипом 45,X единственная X-хромосома имеет материнское

происхождение. Механизм потери хромосомы неизвестен, и возраст матери не является фактором риска этого синдрома. Тернеровский фенотип определяется избежавшими инактивации генами X-хромосомы. Главный локус, контролирующей линейный рост, картирован на псевдоаутосомном участке X-хромосомы (PAR 1). Считается, что основную роль в регуляции роста при синдроме Тернера, идиопатической низкорослости и синдроме Лери-Вейлля играет гомеобоксодержащий ген *SHOX* длиной около 170 тыс. пар оснований, расположенный в пределах участка PAR 1. Гены, контролирующие нормальную функцию яичников, локализованы на коротком плече X-хромосомы, но, вероятно, включают и два супергена длинного ее плеча.

Распространенность синдрома Тернера среди родившихся живыми девочек составляет примерно 1:1500–2500. Кариотип 45,X при зачатии образуется примерно в 3% случаев, но 99% таких плодов спонтанно abortируются, на их долю приходится 5–10% всех abortирующихся плодов. Мозаицизм 45,X/46,XX встречается в большем проценте случаев, чем при любом другом виде анеуплоидии, но доля мозаичного кариотипа среди abortированных плодов с синдромом Тернера невелика. Это свидетельствует о способности плодов с мозаицизмом к выживанию.

Яичник плода в норме содержит около 7 млн ооцитов, но после 5-го месяца внутриутробной жизни они начинают быстро исчезать; к моменту рождения их остается не более 2 000 000 (1 млн активных фолликулов), к возрасту первой менструации — 400 000–500 000, а к менопаузе — всего 10 000. В отсутствие одной из X-хромосом этот процесс ускоряется и почти все ооциты исчезают к 2-летнему возрасту. У abortированных плодов с кариотипом 45,X половые тяжи содержат нормальное число примордиальных зародышевых клеток. В конце концов, образуются тяжевидные гонады, состоящие из соединительной ткани с очень небольшим числом зародышевых клеток.

Клинические проявления. В большинстве случаев синдром Тернера удается распознать уже у новорожденных по характерному отеку тыльной стороны кистей и стоп и свободным складкам на затылке. Масса тела и рост ребенка обычно снижены. Клинические проявления включают крыловидные складки на шее, низкую линию роста волос на затылке, маленькую нижнюю челюсть, оттопыренные уши, складки эпиканта, готическое небо,

широкую грудную клетку с далеко расставленными сосками, O-образное искривление рук и чрезмерно выпуклые ногти. Нередко синдром Тернера диагностируют лишь в подростковом возрасте по отсутствию вторичных половых признаков. Иногда выявляются только низкорослость и пороки сердца. Замедление роста, начинающееся в грудном возрасте или несколько позже, становится все более выраженным, приводя к значительному снижению окончательного роста. Половое развитие в ожидаемом возрасте не происходит. Средний рост взрослых больных с синдромом Тернера в США и большинстве европейских стран составляет 143–144 см, но в Аргентине — всего 140 см, а в Скандинавских странах — 147 см (рис. 176.1). Рост больных зависит от среднего роста родителей. Для девочек с синдромом Тернера существуют специальные карты роста.

Для синдрома Тернера характерна патология многих органов. Кардиологические исследования,



Рис. 176.1. Синдром Тернера у 15-летней девочки, проявляющийся низкорослостью, отсутствием вторичных половых признаков, вальгусным искривлением локтевых суставов и зобом. Кариотип 45,X/46,XX. Содержание гонадотропных гормонов в суточной моче — более 96 мышечных единиц, уровень T_4 в плазме — 2,2 мкг%

включая ЭхоКГ, в 30–50% случаях обнаруживают двустворчатый аортальный клапан без стеноза; позднее это может приводить к расширению корня аорты. К более редким порокам относятся коарктация аорты (20%), стеноз аортального клапана, пролабирование митрального клапана и нарушение венозного оттока из легких. При исследовании 170 женщин с синдромом Тернера в Дании пороки сердца были выявлены у 38% больных с кариотипом 45,X и только у 11% с мозаичной X-моносомией. Чаще всего отмечались пороки аортального клапана и коарктация аорты. У больных с крыловидными складками на шее (независимо от наличия известных синдромов) имелись нарушения сердечно-сосудистой системы. У таких больных коарктация аорты обнаруживалась гораздо чаще, чем у женщин без крыловидных складок. У всех больных независимо от результатов первого обследования в подростковом возрасте и, тем более, перед планированием беременности необходимо повторно оценивать состояние сердечно-сосудистой системы. Регулярное измерение АД показано даже в отсутствие сердечных или почечных нарушений, но особенно при подозрении на расширение корня аорты.

У 25–30% больных (и 50% с кариотипом 45,X) при УЗИ обнаруживаются пороки развития почек. К наиболее серьезным из них относятся тазовая почка, подковообразная почка, удвоение системы собирательных трубочек, полное отсутствие одной почки и обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента. Столь же часто наблюдается идиопатическая артериальная гипертония. Раньше при УЗИ находили значительное возрастание процента невыявляемости яичников, начиная с грудного и до позднего детского возраста. Однако в последующих проведенных в Италии популяционном ($n = 142$) и проспективном ($n = 38$) исследованиях такой возрастной зависимости подтвердить не удалось: яичники обнаруживались у 27–46% больных независимо от возраста, у 76% — с мозаичным кариотипом и у 26% — с кариотипом 45,X.

Половое развитие, как правило, отсутствует, но у 10–20% девочек спонтанно развиваются молочные железы и у немногих появляются менструальные циклы. Известны даже случаи беременности у больных с синдромом Тернера и спонтанными менструациями. У некоторых из таких женщин отмечалась преждевременная менопауза, а также высокий риск спонтанных аборт и трисомии 21 у

потомства. Три беременности у женщины с кариотипом 45,X/46,Xr(X), получавшей заместительную гормональную терапию, завершились рождением здорового мальчика с кариотипом 46,XY, спонтанным аборт и рождением девочки с синдромом Тернера и кариотипом 45,X/46,Xr(X).

У 30–50% больных в крови присутствуют антитела к йодидпероксидазе или тиреоглобулину. Частота обнаружения таких антител с возрастом увеличивается. У 10–30% пациенток имеются аутоиммунные заболевания щитовидной железы с зобом или без него. С возрастом увеличивается также частота нарушений углеводного обмена — снижение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность. Однако явный сахарный диабет типа 2 развивается лишь в редких случаях. В подростковом возрасте независимо от ИМТ и кариотипа больных отмечается повышенный уровень холестерина.

Описаны случаи воспалительного поражения толстой кишки (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), кровотечений из ЖКТ вследствие нарушений мезентериального кровообращения и замедление времени опустошения желудка.

На боковой рентгенограмме грудной клетки можно обнаружить аномалии грудины. Вальгусная деформация локтевых суставов обычно не имеет клинического значения. Примерно у 10% девочек подросткового возраста наблюдается сколиоз. Глазные признаки включают дистрофию переднего сегмента и кератоконус. С возрастом становятся все более заметными пигментные невусы. Иногда наблюдаются гипергидроз, нижнечелюстной валик и гнездная алопеция.

Примерно у 75% больных имеется рецидивирующий двусторонний средний отит. С возрастом нарастает частота нейросенсорных нарушений слуха. Плохая координация движений, неумение ходить до 15-месячного возраста и ранние трудности с речью заставляют заподозрить задержку развития, хотя интеллект у большинства больных в норме. Однако при синдроме Тернера с кариотипом 45,X/46,Xr(X) отмечается умственная отсталость, кольцевидная хромосома не инактивируется, в результате функционируют обе X-хромосомы. Среди больных зрелого возраста чаще, чем в общей популяции, встречаются случаи плохой ориентации в пространстве. Все это свидетельствует об импринтинге X-сцепленного локуса, влияющего на когнитивные функции. Больные с кариотипом

45,X, у которых X-хромосома имеет отцовское происхождение, значительно лучше приспособляются к окружающим условиям и обладают лучшими вербальными и моторными навыками, чем больные с материнской X-хромосомой.

Частота выявления мозаицизма в значительной мере зависит от используемой методики. Применение FISH и ПЦР повысило выявляемость мозаицизма до 60–74%.

Мозаицизм с участием Y-хромосомы встречается в 5% случаев. Популяционное исследование 114 женщин в Дании (средний возраст 27 ± 13 лет), проведенное с помощью ПЦР с использованием пяти разных праймеров, обнаружило материал Y-хромосомы в 12,2% случаев. Гонадобластома была выявлена у 7–10% таких больных. Поэтому современные рекомендации относительно необходимости профилактической гонадэктомии, даже в отсутствие признаков опухоли при МРТ или КТ, нуждаются в пересмотре. Локус гонадобластомы (GBY) картирован вблизи центромеры Y-хромосомы. Присутствия только одного локуса *SRY* недостаточно для повышения вероятности развития гонадобластомы. При тщательном исследовании 53 больных с синдромом Тернера методом ПЦР с использованием системы вмонтированных праймеров ни в одном случае не было обнаружено мозаицизма с небольшим количеством материала Y-хромосомы. При повторной ПЦР последовательность *SRY* на дистальном участке короткого плеча Y-хромосомы была выявлена только у 2 больных. Поэтому использование обычной ПЦР для выявления Y-хромосомы с целью оценки риска гонадобластомы вряд ли оправдано.

При мозаицизме 45,X/46,XX все нарушения выражены в меньшей степени и встречаются реже. Низкорослость, наблюдаемая с той же частотой, что и при кариотипе 45,X, может быть единственным проявлением синдрома, не считая недостаточности яичников (см. рис. 176.1).

Лабораторные исследования. При низкорослости у девочек следует проводить хромосомный анализ. Систематические исследования с применением саузерн-блоттинга лейкоцитарной ДНК выявили синдром Тернера у 4,8% девочек, обратившихся к эндокринологу с жалобой на маленький рост. При этом девочки с легко распознаваемым тернеровским фенотипом не были включены в исследование. Во всех случаях обнаружения Y-хромосомы в некоторых или во всех клетках необходимо

искать последовательности ДНК, расположенные вблизи ее центромеры.

После установления диагноза следует проводить УЗИ сердца, почек и яичников. К наиболее распространенным аномалиям скелета относятся укорочение IV пястной и плюсневой кости, дисгенезия эпифизов в коленных и локтевых суставах, деформация Маделунга, сколиоз, а в старшем возрасте — остеопороз.

У больных грудного возраста содержание гонадотропных гормонов, особенно ФСГ, в плазме повышено в гораздо большей степени, чем у здоровых детей того же возраста; затем оно прогрессивно снижается до 6–8-летнего возраста, а к 10–11 годам вновь возрастает, достигая уровня, наблюдаемого у взрослых лиц, перенесших двустороннюю овариэктомию.

Периодически следует определять антитела к йодидпероксидазе и при положительном результате — уровень T_4 и ТТГ в плазме. Решающую роль ГР в патогенезе низкорослости при синдроме Тернера установить не удалось. Характер секреции этого гормона нарушается в подростковом, но не в более раннем возрасте. *In vitro* обнаруживается снижение чувствительности моноцитов и лимфоцитов к ИФР-1.

ААП опубликовано подробное руководство по наблюдению за состоянием больных с синдромом Тернера.

Лечение. У некоторых больных лечение рекомбинантным человеческим ГР увеличивает скорость роста и окончательный рост. При раннем начале такого лечения многие девочки вырастают до 150 см и более. При подборе доз ГР в соответствии с показателями скорости роста у 11 (80%) из 14 больных окончательный рост отличался от среднего для общей популяции менее чем на 2 SD (средний рост 155 см). По данным крупного исследования, проведенного в США в разных научных центрах с использованием плацебо в качестве контроля, у 99 больных с синдромом Тернера, которые с 10,9 года (в среднем) получали ГР в дозе 0,27–0,36 мг/кг в неделю, средний рост составил 149 см; при этом почти у 30% больных рост превысил 152,4 см. В Нидерландах, где применялись более высокие дозы ГР (до 0,63 мг/кг в неделю на 3-й год лечения), у 85% больных окончательный рост достиг нормальных пределов для голландской популяции. Лечение ГР следует начинать в раннем детстве или тогда, когда по специальным картам

для синдрома Тернера выявится замедление роста. Начальная доза ГР составляет 0,375 мг/кг в неделю. Такое лечение при синдроме Тернера не ухудшает толерантности к глюкозе и не оказывает заметного побочного действия. В процессе лечения необходимо периодически определять содержание ИФР-1 в сыворотке крови.

Показана и заместительная терапия эстрогенами, но относительно возраста, в котором нужно начинать такое лечение, единогласия нет. Нужно учитывать психологическую подготовленность больного к эффектам эстрогенов. Ускорение роста, достигаемое при введении ГР девочкам в детском возрасте, позволяет начинать заместительную терапию эстрогенами в 12–13 лет. Если же лечение СТГ начато лишь в позднем детстве или в подростковом возрасте, то для увеличения длительности периода роста терапию эстрогенами лучше отложить до 14–15 лет. С одной стороны, позднее начало эстрогенной терапии может оказаться психологически неприемлемым для девочек, а с другой — эстрогены ограничивают возможность роста. Создание в будущем препаратов с очень низким содержанием эстрогенов может позволить разрешить эту дилемму. Эстрогенная терапия при синдроме Тернера улучшает вербальную и невербальную память больных.

Половое развитие обычно удается индуцировать приемом премарина (конъюгированный эстроген) в дозе 0,3–0,625 мг или микроионизированного эстрадиола в дозе 0,5 мг ежедневно на протяжении 3–6 мес. Затем больного переводят на циклический прием эстрогенов (с 1-го по 23-й день), добавляя медроксипрогестерона ацетат (прогестаген) с 10-го по 23-й день в дозе 5–10 мг ежедневно. В оставшиеся дни календарного месяца, когда все препараты отменяют, обычно возникает менструальноподобное кровотечение.

При пренатальном хромосомном анализе, проводимом у беременных женщин старше 35 лет, кариотип 45,X/46,XX обнаруживается в 10 раз чаще, чем при постнатальном. У большинства больных с таким кариотипом клинические проявления синдрома Тернера отсутствуют, а уровень гонадотропных гормонов остается в норме. Больных следует информировать об этом.

Психологическая поддержка — необходимое звено лечения девочек с синдромом Тернера. Помимо помощи, оказываемой органами здравоохранения, активную поддержку обеспечивает и Обще-

ство больных синдромом Тернера, представителями которого есть в США, Канаде и других странах.

Использование донорских яйцеклеток и экстракорпорального оплодотворения позволяет больным рожать здоровых доношенных детей.

У взрослых женщин с синдромом Тернера, по-видимому, часто снижена плотность кости, а также имеются скрытые нарушения липидного обмена и функции щитовидной железы. Для них обычно нарушение толерантности к глюкозе, снижение первой фазы инсулинового ответа на стимуляцию, повышение АД и уменьшение свободной массы жира. Заместительная терапия половыми гормонами ухудшает толерантность к глюкозе, но повышает содержание свободного жира, снижает АД и улучшает общий облик больных.

Проведенное в Дании исследование 597 женщин с цитогенетически доказанным синдромом Тернера (Датский цитогенетический регистр) у 20 из них выявило опухоли. Только в одном случае опухоль (нефробластома) была диагностирована в детстве. У 5 больных оказался рак толстой кишки (относительный риск 6,9). Ни в одном случае, даже среди 20 больных с Y-хромосомами, не было обнаружено дисгерминомы или гонадобластомы.

Больным с синдромом Тернера необходимы пожизненные тщательное наблюдение и всемерная медицинская помощь.

Дисгенезия гонад при кариотипе XX

У некоторых больных с нормальным женским фенотипом в отсутствие каких-либо соматических признаков синдрома Тернера имеется патология половых желез, неотличимая от таковой у больных с кариотипом 45,X. Это состояние называют *чистой дисгенезией гонад* или *чистой дисгенезией яичников*. В этом разделе рассматриваются только случаи с набором хромосом XX; дисгенезия гонад при кариотипе XY (*синдром Суайра*) обсуждается в разделе, посвященном мужскому псевдогермафродитизму. Это два совершенно разных состояния, которые в одних и тех же семьях не встречаются.

Чистая дисгенезия гонад в детском возрасте диагностируется редко, поскольку маленькие девочки ни строением наружных половых органов, ни ростом, ни какими-либо другими фенотипическими признаками не отличаются от здоровых детей. Однако в пубертатном периоде вторичные половые признаки у них не развиваются. Уровень

гонадотропных гормонов в плазме повышен, а позднее закрытие эпифизарных зон роста обуславливает евнухоидный облик. При УЗИ органов таза обнаруживаются тяжевидные гонады.

Проявление патологии у родных сестер, близкородственные браки между родителями и невозможность обнаружения мозаицизма — все это указывает на сцепленное с полом аутосомно-рецессивное наследование данного состояния. Оно наиболее распространено в Финляндии (1:8300 новорожденных девочек), где у больных выявлен ряд мутаций гена, кодирующего рецептор ФСГ (хромосома 2p). Среди мексиканских женщин с чистой дисгенезией гонад и кариотипом 46,XX такие мутации не обнаружены. В некоторых случаях этой патологии сопутствует нейросенсорная глухота (*синдром Perrault*). Наблюдался также случай сочетания чистой дисгенезии гонад с недостаточностью гормона роста и вирилизацией, что может быть отдельной генетической формой патологии. Вторая по распространенности причина первичной аменореи (частота 1:4000–1:5000 женщин) — синдром Майера–Рокитанского–Кюстера (агенезия производных мюллеровых протоков). Этот синдром в сочетании с дисгенезией гонад при кариотипе 46,XX был выявлен у 17-летней девочки с первичной аменореей и отсутствием развития молочных желез. Описан один случай дисгерминомы, содержащей гигантские клетки сцинцитиотрофобласта. Лечение первичного гипогонадизма во всех этих случаях сводится к заместительной терапии эстрогенами.

Дисгенезия гонад при кариотипе 45,X/46,XY

Эту форму патологии называют *смешанной дисгенезией гонад*. Фенотип больных бывает разным — от напоминающего синдром Тернера до мужского (с уретрой в половом члене). Можно выделить три основных клинических фенотипа. Основной признак у детей — низкорослость. В 90% пренатально диагностированных случаев родились дети с нормальным мужским фенотипом.

У некоторых больных отсутствуют признаки вирилизации. Фенотип у них женский, и часто имеются проявления синдрома Тернера. Это состояние диагностируют в препубертатном возрасте при хромосомном анализе у низкорослых девочек или позднее, когда такой анализ проводят по поводу отсутствия полового развития. У больных име-

ются маточные трубы и матка. Гонады представляют собой недифференцированные тяжи, в которых нередко присутствует клеточная линия с набором хромосом XY. Тяжевидные гонады несколько отличаются от тех, которые обнаруживаются у девочек с синдромом Тернера: помимо соединительной ткани в них часто находят трубчатые или тяжевидные структуры, иногда — скопления гранулярных клеток и обычно — клетки первичной почки или клетки Бергера.

В других случаях вирилизация в препубертатном возрасте проявляется лишь клиторомегалией. Сохраняются производные мюллеровых протоков. Дальнейшей вирилизации в период полового развития не происходит. У таких больных обычно обнаруживается яичко в паховой области; вторая половая железа представлена тяжевидной гонадой. С обеих сторон присутствуют маточные трубы.

Большинство больных рождаются с наружными половыми органами промежуточного типа. В губно-мошоночной складке с одной стороны локализуется яичко и семявыносящий проток, а на другой стороне — тяжевидная гонада. Несмотря на присутствие яичка, с обеих сторон обычно имеются маточные трубы. Почти всегда находят инфантильную или рудиментарную матку.

Дисгенезия гонад наблюдалась и при других кариотипах. Примерно у 25% из 200 исследованных больных обнаружена Y-хромосома-дицентрик (45,X/46,X,dicY). У некоторых имелся только фрагмент этой хромосомы (45,X/45,X+fra), выявляемый с помощью Y-специфических зондов. Причина разнообразия фенотипов при одинаковом генотипе (45,X/46,XY) остается неясной.

Для детей с женским фенотипом выбор пола воспитания не представляет трудностей. Больных с небольшими признаками вирилизации обычно также относят к женскому полу. Ребенка с наружными половыми органами промежуточного типа легко принять за больного с мужским псевдогермафродитизмом. В большинстве, но не во всех случаях таких детей лучше воспитывать как девочек. В пользу такого выбора говорят небольшой рост больных, легкость хирургической реконструкции наружных половых органов и возможность злокачественного перерождения гонад. У некоторых больных, которых наблюдали до зрелого возраста, кажущееся нормальным яичко оказывалось недифференцированным и, в конце концов, клетки Лейдига и Сертоли полностью утрачивали свои

функции (см. также гл. 173). В Австралии при обследовании 22 больных со смешанной дисгенезией гонад не было обнаружено никакой связи или корреляции между фенотипом или эндокринными сдвигами и строением половых желез. Пол воспитания определяли по виду наружных половых органов. У 11 больных уровень тестостерона до и после стимуляции ХГЧ был ниже, чем у здоровых детей.

Примерно у 25% таких детей имелись опухоли гонад, как правило гонадобластомы. Генный локус гонадобластомы (GBY) расположен вблизи центромеры Y-хромосомы. Таким опухолям из зародышевых клеток предшествует рак *in situ*. Поэтому у всех больных, относимых к женскому полу, необходимо удалять обе гонады; у детей, которых решено воспитывать как мальчиков, удалению подлежит недифференцированная гонада.

Фенотип больного не зависит от доли клеток с набором хромосом 45,X/46,XY. Раньше считали, что у всех детей с таким набором хромосом должны быть нарушения фенотипа. Однако мозаицизм 45,X/46,XY обнаруживается лишь примерно у 7% плодов с истинным хромосомным мозаицизмом. Из 76 детей, у которых до рождения был выявлен мозаицизм 45,X/46,XY, 72 ребенка имели нормальный мужской фенотип, у одного был женский фенотип и только у 3 мальчиков отмечалась гипоспадия. Эти данные следует иметь в виду при консультировании семей в тех случаях, когда пренатальный анализ выявляет у плода мозаицизм 45,X/46,XY.

Женщины с кариотипами XXX, XXXX и XXXXX

Кариотип XXX. Трисомия (аутосом или половых хромосом) — наиболее распространенная хромосомная аномалия у человека. Ее обнаруживают у 4% плодов. Среди X-хромосомных аномалий у женщин чаще всего встречается кариотип 47,XXX (примерно 1:1000 новорожденных девочек). В 68% случаев это состояние обусловлено нерасхождением материнских хромосом в мейозе (тогда как большинство случаев 45,X и 50% 47,XXY — результат нарушения отцовских половых хромосом). Фенотип нормальный женский. В раннем детском возрасте какие-либо клинические проявления отсутствуют.

Половое развитие протекает нормально. Большинство беременностей заканчивается рождением здорового ребенка. К 2-летнему возрасту многие дети с этой аномалией еще не говорят. Позднее от-

мечается плохая координация движений и плохая успеваемость в школе. Характерно детское поведение. Девочки обычно высокие и худощавые, склонны к неправильным поступкам, и их приходится помещать в специальные школьные классы. При МРТ высокого разрешения у 10 девочек с кариотипом 47,XXX обнаружен меньший объем миндалевидного тела, чем в контроле, хотя и больший, чем при кариотипе 47,XXY. Проявления данного синдрома крайне непостоянны, и в отдельных случаях сохраняется прекрасная координация движений, социальная адаптация и высокая успеваемость.

Кариотипы XXXX и XXXXX. У подавляющего большинства девочек с этими редкими кариотипами наблюдается умственная отсталость. Обычно имеются складки эпиканта, гипертелоризм, клинодактилия, поперечные ладонные складки, сращение лучевых и локтевых костей и врожденные пороки сердца. Половое развитие зачастую неполное и может вообще не наступить. Тем не менее у 3 женщин с тетрасомией X имелись дети, но при синдроме 49,XXXXX беременности не наблюдались. Большинство женщин с кариотипом 48,XXXX отличаются довольно высоким ростом (средний рост 169 см), тогда как для кариотипа 49,XXXXX характерна низкорослость.

Синдром Нунан

У девочек с синдромом Нунан, несмотря на нормальный набор хромосом (46,XX), имеются некоторые признаки синдрома Тернера. Основные, наиболее частые проявления синдрома Нунан у женщин такие же, как и у мужчин с этим синдромом (см. п. 173.1). Фенотип женщин отличается от тернеровского. Часто отмечается умственная отсталость; среди пороков сердца преобладают стеноз клапанов легочной артерии и дефект межпредсердной перегородки, а не коарктация аорты. Половое развитие протекает нормально, но запаздывает в среднем на 2 года. Наблюдается преждевременная недостаточность яичников.

Прочая патология яичников

У некоторых молодых женщин без хромосомных аномалий обнаруживаются тяжевидные гонады, в которых отсутствуют зародышевые клетки. Уровень гонадотропинов повышен. Причиной недостаточности яичников все чаще становится приме-

нение противораковых *цитотоксических средств*, особенно алкилирующих веществ (циклофосфамид, бисульфат, прокарбазин, этопозид), а также лучевая терапия злокачественных новообразований. Как показывает лечение болезни Ходжкина, при сочетании химиотерапии с облучением таза яичники повреждаются в большей степени, чем при использовании какого-либо одного из этих методов лечения. У подростков вероятность сохранения или восстановления функции яичников после облучения или химиотерапии выше, чем у женщин зрелого возраста, и они в дальнейшем могут забеременеть. Тем не менее современные схемы лечения рака приводят к повреждению яичников у большинства девочек. LD₅₀ для ооцитов человека составляет примерно 4 Гр. Облучение уже в дозе 6 Гр вызывает первичную аменорею. Транспозиция яичников перед облучением брюшной полости и таза помогает сохранить их функцию, снижая локальное лучевое воздействие до 4–7 Гр.

У 60% девочек с *аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I* (первичная надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек) после 13 лет развивается *аутоиммунная недостаточность яичников*. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I особенно распространен в Финляндии, где благодаря эффекту генетического основателя его частота составляет 1:25 000. Ген этого синдрома расположен на хромосоме 21 и ассоциирован с HLA-DR5. В случаях недостаточности яичников при этом синдроме обнаружена ассоциация с HLA-A3. У девочек может отсутствовать половое развитие, а у молодых женщин может развиваться вторичная аменорея. Яичники инфильтрированы лимфоцитами, но иногда они имеют вид простых тяжей. У большинства больных в крови присутствуют антитела к стероидпродуцирующим клеткам и к 21-гидроксилазе.

Аутоиммунная недостаточность яичников у молодых женщин может быть изолированной или сочетаться с другими аутоиммунными синдромами. В таких случаях развивается вторичная аменорея (*преждевременная менопауза*). Она встречается у 0,2–0,9% женщин моложе 40 лет. Преждевременная менопауза — гетерогенное состояние, имеющее множество причин (хромосомные аномалии, генетические дефекты, недостаточность ферментов, инфекционные заболевания или ятрогенные воздействия). При ее сочетании с аутоиммунным поражением надпочечников в крови больных всегда присутствуют антитела к стероидпродуцирующим

клеткам, направленные против 20,22-десмолазы, 17 α -гидроксилазы или 21-гидроксилазы. При сочетании преждевременной менопаузы с аутоиммунными заболеваниями других эндокринных и неэндокринных органов, но не с первичной надпочечниковой недостаточностью антитела к стероидпродуцирующим клеткам выявляются редко. Второе аутоиммунное заболевание (часто не проявляющееся клинически) находят у 10–39% женщин с преждевременной менопаузой. Ранняя недостаточность яичников была обнаружена у 17-летней девушки с кариотипом 47,XXX и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Галактоземия, особенно в ее классической форме, обычно приводит к повреждению яичников, которое начинается еще во внутриутробном периоде. Уровень ФСГ и ЛГ в раннем постнатальном периоде значительно повышен. Причиной повреждения яичников является, вероятно, дефицит уридиндифосфатгалактозы (см. п. 135.2). Дисгенезия яичников наблюдается при синдроме Дрэша, в основе которого лежит мутация гена *WT1*.

Причина гипоплазии яичников (с повышением уровней гонадотропных гормонов) при *атаксии телеангиэктазии* остается неизвестной. У отдельных девочек выявлены гонадобластомы и дисгерминомы.

Первичный гипогонадизм встречается при резистентности яичников к экзогенным и эндогенным гонадотропным гормонам (*синдром Сэвиджа*). Этот синдром наблюдается и у женщин с преждевременной менопаузой. Его причиной могут быть антитела к рецептору ФСГ или дефекты самого рецептора. Известна аутосомно-рецессивно наследуемая мутация гена рецептора ФСГ (см. разд. «Дисгенезия гонад при кариотипе XX»). У немногих женщин с кариотипом 46,XX и первичной аменореей на фоне повышенного уровня гонадотропных гормонов обнаружены инактивирующие мутации гена рецептора ЛГ. Это свидетельствует о необходимости ЛГ для нормального развития фолликулов и овуляции.

176.2. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ У ЖЕНЩИН

К гипофункции яичников приводит недостаточная секреция гонадотропинов. Дефект в этих случаях локализуется на уровне гипофиза или, чаще, гипоталамуса.

Этиология

Гипопитуитаризм (см. также гл. 147). Врожденные или приобретенные повреждения области гипофиза почти всегда приводят к нарушению секреции гонадотропинов и других гипофизарных гормонов. У детей с множественной недостаточностью гормонов гипофиза, включая гонадотропины, обнаружены дефекты факторов транскрипции, в частности PROP-1. При идиопатическом гипопитуитаризме нарушение обычно локализовано в гипоталамусе. Введение ГнРГ в таких случаях приводит к восстановлению гонадотропной функции гипофиза и повышению уровня ФСГ и ЛГ в плазме.

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов. Заболевания этой гетерогенной группы дифференцируют с помощью пробы с ГнРГ. У большинства детей гипофиз остается нормальным, а патология кроется в гипоталамусе.

Описано несколько спорадических случаев аносмии с вторичным гипогонадизмом. Такие нарушения характерны также для синдрома Каллмана; в ядерных семьях гипогонадизм чаще выявляется у мужчин. У больных обнаруживаются мутации генов, кодирующих β -субъединицы ФСГ и ЛГ.

Дефицит гонадотропинов находят при некоторых аутосомно-рецессивных заболеваниях, таких как синдром Лоренса–Муна–Бидля, множественные лентиги и синдром Карпентера. Вторичный гипогонадизм наблюдался у девочек с синдромом Прадера–Вилли, а также при талассемии (отложение железа в гипофизе из-за частых переливаний крови). Дефицит гонадотропных гормонов нередко развивается при нервной анорексии (см. т. 1, гл. 55).

Диагностика. При множественном дефиците гипофизарных гормонов диагноз очевиден, но, как и у мальчиков, отличить изолированный вторичный гипогонадизм от физиологической задержки полового развития крайне трудно. Частые определения уровня ФСГ и ЛГ, особенно в ночное время, помогают обнаружить его возрастание, указывающее на приближение периода полового развития. Установлению диагноза способствуют пробы с ГнРГ или его аналогами.

Поликистоз яичников (синдром Штейна–Левенталя)

Классический синдром поликистозных яичников (СПКЯ) характеризуется ожирением, гирсутизмом и вторичной аменореей у женщин с увеличенными

с обеих сторон яичниками, содержащими множество кист. Однако в каждом отдельном случае могут присутствовать не все эти признаки (см. также т. 5, гл. 683). Клинические признаки обычно появляются в пубертатном периоде или вскоре после него. Больные чаще всего жалуются на нерегулярность менструаций и гирсутизм. Этот синдром является наиболее частой причиной ановуляторного бесплодия у женщин детородного возраста. Его нередко называют *функциональной гиперандрогенией яичникового происхождения* и (особенно у женщин зрелого возраста) *хронической гиперандрогенной ановуляцией*. Развитие СПКЯ, по-видимому, связано с преждевременным адrenaрхе. В увеличении яичников позволяют убедиться бимануальная пальпация (через прямую кишку и живот) или УЗИ (см. т. 5, гл. 683).

Несмотря на тщательные исследования, причина поликистоза в большинстве случаев остается неясной. Ею может быть недостаточность 21-гидроксилазы, 3-гидроксистероиддегидрогеназы или яичниковой 17-кеторедуктазы, которая превращает андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол. Отщепление боковой цепи холестерина (под действием 20,22-десмолазы, кодируемой геном *CYP11A*) происходит в митохондриях, а поступление холестерина в них требует присутствия StAR. Функция гена StAR подавляется фактором транскрипции DAX-1; в регуляции гена участвует и SF-1. У женщин с гиперандрогенией и гирсутизмом независимо от нарушений менструального цикла найдены дефекты генов *CYP11A* или *DAX-1*. У большинства женщин с поликистозом яичников дексаметазон не снижает повышенного уровня свободного тестостерона и андростендиона в плазме, что позволяет исключить надпочечниковую причину данного состояния. В ряде случаев отмечается высокое содержание только свободного, но не общего тестостерона. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, заметно снижен. Примерно у 75% больных повышено отношение ЛГ/ФСГ в плазме, увеличена амплитуда и частота выбросов ЛГ и усилена его реакция на ГнРГ. Исходное содержание ингибина В в плазме также повышено, причем отсутствует нормальный импульсный характер его секреции. У девочек до наступления менархе уровень ЛГ возрастает по утрам, а не ночью, как в норме. Считается, что именно нарушение секреции ЛГ приводит к гиперплазии внешней оболочки фолликулов, остановке их развития и снижению продук-

ции эстрадиола. Дефект в развитии фолликулов, один из кардинальных механизмов развития поликистоза яичников, может быть связан с нарушением действия фактора роста и дифференцировки ооцитов-9, но не фактора морфогенеза костей-15. Оба эти фактора стимулируют рост ооцитов. В результате развивается гиперандрогения и аменорея или нарушается менструальный цикл. У детей с врожденными синдромами вирилизации гипоталамо-гипофизарная система, по-видимому, запрограммирована на гиперсекрецию ЛГ во время полового развития, что приводит к гиперандрогении даже в отсутствие надпочечниковых андрогенов. При гиперандрогении часто находят полиморфизм промотора гена ИЛ-6.

Существует связь между гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. При СПКЯ, особенно у больных с ожирением, наблюдаются гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и *acanthosis nigricans*. Поликистоз яичников — одно из наиболее частых состояний, сопровождающихся нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом типа 2. В одном из исследований, нарушение толерантности к глюкозе было обнаружено у 7 из 27 девушек с этим синдромом. Инсулинорезистентность связывают с повышенным фосфорилированием серина в составе инсулинового рецептора. Этот же процесс (фосфорилирование серина) играет важную роль в регуляции активности 17 α -гидроксилазы — основного фермента биосинтеза андрогенов. Некоторые авторы считают данный дефект общей и единственной причиной инсулинорезистентности и гиперандрогении при поликистозе яичников. Предрасположенность к СД 2 может зависеть от полиморфизма гена, кодирующего цистеиновую протеазу (кальпаин-10). Среди белого и афроамериканского женского населения США повышенный уровень инсулина и двукратное возрастание риска СПКЯ ассоциируются с 112/121-гаплотипом.

СПКЯ диагностируют по содержанию в сыворотке ЛГ, ФСГ, пролактина, свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, а также ДЭА-сульфата. Уровень ДЭА-сульфата повышен и у братьев женщин с поликистозом, а у их сестер инсулинорезистентность (повышенный уровень инсулина и сниженное отношение глюкоза/инсулин в плазме натощак) ассоциируется с гиперандрогенией, но не с нарушением менструального цикла. Однако у самих больных инсулинорезистентность выражена в разной степени. Что-

бы различить гиперандрогению надпочечникового и яичникового происхождения, применяется комплекс стимулирующих и ингибирующих фармакологических проб. Определение уровня надпочечниковых стероидов до и после стимуляции АКГГ способствует выявлению даже легких нарушений стероидогенеза в надпочечниках.

При обнаружении дефекта у братьев больной или при повышенном отношении эстрон/эстрадиол и андростендион/тестостерон в сыворотке крови предполагают недостаточность 17-кеторедуктазы. СПКЯ и повышенный уровень тестостерона нередко выявляется у молодых больных эпилепсией, получающих натрия вальпроат, однако содержание ЛГ у них остается нормальным.

Оптимальных способов лечения пока не существует. Основной способ — подавление функции яичников с помощью оральных контрацептивов, содержащих прогестагены, лишённые андрогенных свойств, напимере, дезогестрел (дезоген). Единственное средство, применяемое в США для уменьшения гирсутизма, помимо оральных контрацептивов, — это спиринолактон. Дальнейшего эффекта можно добиться путем применения тестолактона, обладающего антиандрогенной и слабой прогестагенной активностью. Главные немедикаментозные способы лечения гирсутизма — электролиз и лазерная терапия. Особого внимания требует ожирение, поскольку нормализация массы тела часто устраняет инсулинорезистентность. Для ее ослабления в последнее время применяют и пероральные сахароснижающие средства, которые используются в лечении СД 2. Вещества, повышающие чувствительность к инсулину, например метформин и троглитазон, снижают гиперинсулинемию и гиперандрогению яичникового происхождения. Трехмесячное лечение метформином ослабляет инсулинорезистентность и увеличивает ответ надпочечниковых андрогенов на АКГГ. Действие инсулина при СПКЯ усиливает также D-хиро-инозитол, который снижает и уровень андрогенов в сыворотке крови. Это вещество активирует пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. Секрцию инсулина при поликистозе яичников снижает блокатор опиатных рецепторов налтрексон.

ЛИТЕРАТУРА

Aittomaki K., Lucena J. L. D., Pakannen P. et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes

- hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959.
- Arslaman S. A., Lewy V., Danadian K.* et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: Amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1555–9.
- Berdahl L. D., Wenstrom K. D., Hanson J. W.* Web neck anomaly and its association with congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1995; 56: 304.
- Betterle C., Volpato M.* Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 16–25.
- Binder G., Kock A., Wajs E.* et al. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner syndrome: Is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3532.
- Calvo R. M., Asuncion M., Tellena D.* et al. Screening for mutations in the steroidogenic acute regulatory protein and steroidogenic factor-1 genes and in CYP11A and dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia gene on the X chromosome, gene-1 (DAX 1) in hyperandrogenic hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1746–9.
- Carel J. C., Mathivon L., Gendrel C.* et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1462.
- Chang H. J., Clark R. D., Bachman H.* The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 156.
- De la Chesnayae E., Canto P., Ulloa-Aguirre A.* et al. No evidence of mutations in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Mexican women with 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Am J Med Genet* 2001; 98: 125–8.
- Doherty E., Pakannen P., Tütinen A.* et al. A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1151–5.
- Dunaif A.* Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774.
- Ehrmann D. A., Schwarz P. E. H., Hara M.* et al. Relationship of calpain-10 genotype to phenotype features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1669–73.
- Gicquel C., Gaston V., Cabrol S.* et al. Assessment of Turner syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1472.
- Gorgojo J. J., Almodovar F., Lopez E.* et al. Gonadal agenesis 46, associated with the atypical form of Rokitansky syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 185–7.
- Gravholt C. H., Juul S., Naeraa R. W.* et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner syndrome: A registry study. *BMJ* 1996; 312: 16.
- Gravholt C. H., Fedder J., Naeraa R. W.* et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: A population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3199–3202.
- Gravholt C. H., Naeraa R. W., Nyhold B.* et al. Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 1062.
- Guido M., Pavone V., Ciampelli M.* et al. Involvement of ovarian steroids in the opioid-mediated reduction of insulin secretion in hyperinsulinemic patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1742.
- Hochberg Z., Aviram M., Rubin D.* et al. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner syndrome: A study of monocytes and T lymphocytes. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 543.
- Hoek A., Schoemaker J., Dreshage H. A.* Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107.
- Holland C. M.* 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14: 77–80.
- Iezzoni J. C., Kap-Herr C. V., Golden W.* et al. Gonadoblastomas in 45,X/46,XY mosaicism. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 197–203.
- Jayagopal V., Kilpatrick E. S., Holding S.* et al. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1560–2.
- Legro R. S., Kunesman A. R., Demers L.* et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2134–8.
- Lin A. E., Lippe B., Rosenfeld R. D.* Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: e12.
- Linssen W. H. J. P., Bent M. J. V., Brunner H. G.* et al. Deafness, sensory neuropathy and ovarian dysgenesis: A new syndrome or a broader spectrum of Perrault syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 51: 81.
- Lopes F., Filho T., Baracat E. C.* et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1337–44.
- Matthews C. H., Borgato S., Beck-Peccoz P.* et al. Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993; 5: 83.
- Mazzanti L., Caccian E., Bergamaschi R.* et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: Age-related findings in different karyotypes. *J Pediatr* 1997; 131: 135.
- Melner M. H., Feltus F. A.* Autoimmune premature ovarian failure — endocrine aspects of a T-cell disease: Review. *Endocrinology* 1999; 140: 3401–3.

- Merke D. P., Tajima T., Baron J. et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the Dax1 gene. *N Engl J Med* 1999; 340: 1248–52.
- Migeon B. R., Luo S., Jam M. et al.* The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes are associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Med Genet* 1994; 55: 497.
- Muller J., Shakkeback N. E., Ritzen M. et al.* Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr* 1985; 106: 431.
- Nester J., Jakubowicz D., Reamer P. et al.* Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-mositol in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314.
- Palmert M. R., Gordon C. M., Kartashov A. I. et al.* Screening for abnormal glucose tolerance in adolescent with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017–23.
- Pasquino A. M., Passen F., Pucarelli I. et al.* Spontaneous pubertal development in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810.
- Patwardham A. J., Brown W. E., Bender B. G. et al.* Reduced size of the amygdala in individuals with 47,XXY and 47,XXX karyotypes. *Am J Med Genet* 2002; 114: 93–8.
- Quigley C. A., Crowe B. J., Anglin D. G. et al.* Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2033–41.
- Rongen-Westerlaken C., Corel K., van den Broeck J. et al.* Reference values for height, height velocity and weight in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 937.
- Rosenfeld R. L., Pesovic N., Deveine N. et al.* Optimizing estrogen replacement treatment on Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: 486.
- Ross J. L., Roeltgen D., Feuillan P. et al.* Use of estrogen in young girls with Turner syndrome. *Neurology* 2000; 54: 164–70.
- Shorry E. K., Lovell A. M., Milatovich A. et al.* Ullrich-Turner syndrome and neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet* 1996; 66: 423.
- Seashore M. R., Cho S., Desposito F. et al.* Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 1995; 96: 1166.
- Sempe M., Hansson Bodallaz C., Limoni C.* Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome French reference standards 1-22 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 862.
- Skuse D. H., James R. S., Bishop D. V. M. et al.* Evidence from Turner syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705.
- Sills I., Rapaport R., Skuza K. et al.* 46,XX pure gonadal dysgenesis with growth hormone deficiency and impaired 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Am J Med Genet* 1992; 42: 100.
- Sybert V. P.* Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome *Pediatrics* 1998; 101: E11.
- Tanaka Y., Sasaki Y., Nishihira H. et al.* Ovarian juvenile granulosa cell tumor associated with Maffucci's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 523.
- Telvi L., Lebar A., DelPino O. et al.* 45,X/46,XY mosaicism: Report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; 104: 304–8.
- Thibaud E., Ramirez M., Brauner R. et al.* Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 880.
- Villuendas G., San Millan J. L., Sancho J. et al.* The -597 G→A and -174 G→C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1134–41.
- Zinn A. R., Page D. C., Fisher E. M. C.* Turner syndrome: The case of the missing X chromosome. *Trends Genet* 1993; 9: 90.

Глава 177

Ложное преждевременное половое развитие вследствие патологии яичников

Опухоли яичников в педиатрической практике встречаются редко (2,6:100 000). Злокачественные опухоли этих органов чаще всего обнаруживаются в подростковом возрасте, и на их долю приходится 1% всех видов рака у детей. Более 60% представлено опухолями из зародышевых клеток, обычно дисгерминомами, секретирующими опухолевые маркеры и гормоны (см. т. 4, гл. 596); следующие по частоте — опухоли из эпителиальных клеток (около 20%) и 10% составляют опухоли из клеток полового тяжа и стромы (гранулезоклеточные, сертолиомы и мезенхимальные). При опухолях яичников определяется множество опухолевых маркеров (α -фетопротеин, ХГЧ, раково-эмбриональный антиген, онкобелки, p105, p53, мутации гена KRAS, циклин D1, белки, родственные эпидермальному фактору роста и его рецептору, катепсин В и др.). В ткани опухолей обнаруживается различный уровень экспрессии субъединиц ингибинов и активинов.

К функционирующим объемным образованиям в яичниках относятся не только злокачественные опухоли, но и доброкачественные кисты. В боль-

шинстве случаев они синтезируют эстрогены, но иногда и андрогены.

Эстрогенпродуцирующие новообразования яичников

Эти новообразования (чаще всего — доброкачественные фолликулярные кисты яичников) вызывают изosexуальное преждевременное половое развитие у девочек, но составляют лишь небольшую долю причин этой патологии. В редких случаях рост кист зависит от гонадотропинов.

Ювенильные гранулезоклеточные опухоли. Наиболее распространенные эстрогенпродуцирующие новообразования яичников в детском возрасте — гранулезоклеточные опухоли, хотя на их долю приходится всего 1–10% всех опухолей яичников. По гистологическому строению эти опухоли отличаются от гранулезоклеточных опухолей у взрослых женщин. Их клетки обладают высокой митотической активностью, фолликулы часто имеют неправильную форму, тельца Калла–Экснера обнаруживаются редко, а лютеинизация, напротив, достаточно часто. Опухоли могут иметь солидное и/или кистозное строение. Обычно они доброкачественны. Иногда такие опухоли сочетаются с множественными энхондромами (*синдром Оллье*) и еще реже с множественными подкожными гемангиомами (*синдром Маффуччи*).

Клинические проявления и диагностика. Гранулезоклеточные опухоли встречаются даже у новорожденных и могут проявляться преждевременным половым развитием в 2 года и раньше. Примерно в 50% случаев эти опухоли обнаруживаются у детей до 10-летнего возраста; средний возраст установления диагноза — 7,5 года. Опухоль почти всегда односторонняя. Молочные железы увеличиваются, округляются и приобретают плотную консистенцию, соски выдаются вперед. Беловатые выделения из влагалища сменяются нерегулярными или циклическими менструациями. Овуляция отсутствует. Опухоль может проявляться болью в животе или его вздутием. Оволосение лобка обычно наблюдается при наличии других признаков вирилизации.

У большинства больных в нижней части живота легко прощупывается опухоль. Иногда, однако, она бывает слишком маленькой и не определяется даже при тщательной пальпации живота и через прямую

кишку. В таких случаях ее можно выявить с помощью УЗИ, но более чувствительный метод — КТ. Большинство таких опухолей (90%) диагностируется на очень ранней стадии малигнизации (стадия I, по классификации FIGO).

Уровень эстрадиола в плазме значительно повышен, а содержание гонадотропных гормонов снижено и не возрастает при введении ГнРГ. Может быть повышена концентрация фактора регрессии мюллеровых протоков, ингибина и α -фетопротеина. Умеренно ускоряется созревание костей.

Лечение и прогноз. Удалять опухоль следует сразу же после ее обнаружения. Прогноз очень хороший, так как у детей злокачественными бывает менее 5% таких опухолей. Однако на более поздних стадиях своего развития эти опухоли отличаются крайне агрессивным ростом и ставят врача перед трудным выбором между хирургической операцией, лучевой или химиотерапией. В зрелом возрасте экспрессия гена *p53* в гранулезоклеточной опухоли сопряжена с плохим прогнозом. Сразу после удаления опухоли обычно возникает влагалищное кровотечение. Признаки полового развития полностью регрессируют через несколько месяцев после успешной операции. Секретция эстрогенов нормализуется.

Особый вид опухоли — *опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками* — развивается из клеток гранулярного слоя и встречается главным образом при синдроме Пейтца–Егерса. Эти опухоли мультифокальные, двусторонние и, как правило, доброкачественные. Наличие кальцификатов помогает обнаружить их при УЗИ. Ложное (т. е. независимое от гонадотропинов) преждевременное половое развитие обусловлено усиленным синтезом ароматазы в ткани опухоли. Повышенный уровень ингибинов А и В после удаления опухоли снижается. В одном из исследований в 9 из 13 таких опухолей были выявлены мутации гена рецептора ФСГ.

В редких случаях обнаруживают *хориокарциному*. Считается, что эта крайне злокачественная опухоль развивается из предсуществующей тератомы. Хориокарцинома — обычно односторонняя опухоль, вырабатывающая большое количество ХГ, который стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона здоровым яичником. Диагностический признак является повышенный уровень ХГ

Фолликулярные кисты. У детей препубертатного возраста в яичниках часто обнаруживаются

мелкие фолликулярные кисты (< 0,7 см в диаметре). При нормальном и истинном изосексуальном преждевременном половом развитии выявляются кисты бо́льших размеров (1–6 см), которые образуются из-за стимулирующего действия гонадотропных гормонов. Однако подобные кисты иногда находят при преждевременном половом развитии и в отсутствие ЛГ и ФСГ. В таких случаях преждевременное половое развитие обусловлено именно этими кистами, поскольку их хирургическое удаление или самопроизвольная инволюция сопровождаются регрессией соответствующих признаков. Механизм образования автономно функционирующих кист неизвестен. Они могут исчезать и вновь появляться, приводя к усилению и ослаблению признаков преждевременного полового развития. Кисты бывают одно- и двусторонними. Автономная функция фолликулярных кист при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта обычно обусловлена соматической активирующей мутацией гена G-белка, возникающей на ранних стадиях эмбриогенеза (см. п. 152.6). Уровень гонадотропинов снижен, а содержание эстрадиола зачастую резко повышено, хотя эти показатели варьируют в широких пределах и могут даже быть нормальными. Введение ГнРГ не повышает концентрации гонадотропных гормонов в плазме. Поскольку у больных гонадотропная функция гипофиза подавлена, механизм стимуляции яичников остается неясным. Наличие и динамику развития фолликулярных кист яичников оценивают с помощью УЗИ. Перед аспирацией или удалением кист целесообразно некоторое время наблюдать за ними, чтобы убедиться в отсутствии их спонтанного исчезновения. При дифференциальной диагностике следует учитывать возможность существования кистозных опухолей.

Андрогенпродуцирующие новообразования яичников

Вирилизующие опухоли яичников, редкие в любом возрасте, особенно необычны для препубертатного возраста. Хотя *арренобластому* наблюдали уже у 2-недельной девочки, в литературе описано лишь немного случаев развития таких опухолей до 16-летнего возраста.

Гонадобластома встречается только при дисгенезии гонад, особенно при женском фенотипе и присутствии в генотипе Y-хромосомы (46,XY,

45,X/46,XY, 45,X/46,Xfra). Такие опухоли могут быть и двусторонними. Некоторые (но не все) приводят к вирилизации. Клинические проявления такие же, как у больных с вирилизующими опухолями надпочечников: ускорение роста, угревая сыпь, увеличение клитора и появление волос на лобке и подмышками. Прощупать опухоль в животе удается менее чем у 50% больных. Уровень тестостерона и андростендиона в плазме повышен, а содержание гонадотропинов снижено. Опухоль выявляют с помощью УЗИ, КТ или МРТ. Половые железы при дисгенезии гонад у девочек с Y-хромосомой подлежат профилактическому удалению. При односторонней опухоли следует удалять и вторую недифференцированную гонаду. Иммуногистохимическое исследование двух гонадобластом обнаружало экспрессию в них генов *WT1*, *p53* и *MIS*, а также присутствие ингибина.

Признаки вирилизации иногда отмечают у девочек с *ювенильными гранулезоклеточными опухолями*. В редких случаях такие признаки обусловлены опухолями из остатков надпочечниковой ткани и клеток Бергера. Активирующие мутации гена стимуляторного G-белка, обычно выявляемые в опухолях половых желез при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта, обнаружены также в 4 из 6 исследованных лейдигом (в 3 случаях опухоль локализовалась в яичнике и в 1 — в яичке). Из 10 исследованных опухолей яичника в двух гранулезоклеточных опухолях и одной текоме были найдены мутации гена *GIP-2*.

Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига относятся к редким новообразованиям стромы полового тяжа и составляют менее 1% всех опухолей яичников. В 1 случае изосексуального преждевременного полового развития у 12-месячного ребенка единственным маркером такой опухоли было повышение уровня А- и В-субъединиц ингибина в сыворотке крови. Из 102 больных, оперированных по поводу опухолей яичников более чем за 15 лет, у 56% пациентов было выявлено сильное повышение уровня ингибина в сыворотке крови, а у 22% — объемные образования в полости живота или таза. Из 9 больных, оперированных при подозрении на злокачественную опухоль, у 3 девочек оказались дисгерминомы, у 2 — тератомы, у 2 — ювенильные гранулезоклеточные опухоли, у 1 — опухоль из клеток Сертоли и Лейдига и у 1 — опухоль желточного мешка.

ЛИТЕРАТУРА

- Calaminus G., Wessalowski R., Harms D. et al.* Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 447.
- Cass D. L., Hawkins E., Brandt M. L. et al.* Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 693–9.
- Choong C. S., Fuller P. J., Chu S. et al.* Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12 month-old infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 49–56.
- Fink D., Kubik-Huch R. A., Wildetmuth S.* Juvenile granulosa cell tumor. *Abdom Imagin* 2001; 26: 550–2.
- Fotiou S. K.* Ovarian malignancies in adolescence. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816: 338.
- Fuller P. J., Zumpe E. T., Chu S. et al.* Inhibin-active receptor subunit gene expression in ovarian tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1395–401.
- Hussong J., Crussi F. G., Chou P. M.* Gonadoblastoma: Immunohistochemical localization of mullerian-inhibiting substance, inhibin, WT-1, and p53. *Mod Pathol* 1997; 10: 1101.
- Kotlar T. J., Young R. H., Albanese C. et al.* A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor occurs frequently in human ovarian sex cord tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1020.
- Lazar E. L., Stolar C. J.* Evaluation and management of pediatric solid ovarian tumors. *Semin Pediatr Surg* 1998; 7: 29.
- Powell J. L., Connor G. P., Henderson G. S.* Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 113–6.
- Silverman L. A., Gitelman S. E.* Immunoreactive inhibin, mullerian inhibitory substance, and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. *J Pediatr* 1996; 129: 918.
- Zalel Y., Piura B., Elchahal U. et al.* Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55: 1.

Глава 178

Гермафродитизм

Термин «гермафродитизм» означает расхождение между строением половых желез и наружных половых органов. Многие хромосомные aberrации, определяющие формирование наружных половых

органов промежуточного типа, рассматривались выше. В данной главе обсуждаются нарушения половой дифференцировки при генотипе XX или XY — гермафродитизм 46,XX и 46,XY (бокс 178.1). Успехи в области молекулярной биологии половой дифференцировки позволили понять причины многих нарушений этого процесса. Однако истинный, или гонадный, гермафродитизм все еще остается недостаточно изученной гетерогенной патологией.

Половая дифференцировка (см. также гл. 172). При нормальной половой дифференцировке окончательное строение всех половых структур соответствует набору половых хромосом в клетках (XX или XY). Для формирования яичников необходим набор хромосом 46,XX, а также такие генетические факторы, как DAX-1 и сигнальная молекула WNT-4. Формирование мужского фенотипа еще более сложное. Оно требует присутствия Y-хромосомы, в частности гена *SRY*, который в сочетании с генами *SOX9*, *SF1*, *WT1* и некоторыми другими (см. гл. 172) определяет развитие яичек из недифференцированных гонад. Аберрантные рекомбинации половых хромосом могут приводить к тому, что ген *SRY* окажется в составе X-хромосомы, и тогда рождаются мальчики с генотипом XX, или к тому, что Y-хромосома лишается гена *SRY*, и тогда рождаются девочки с генотипом XY.

Первый гормон яичек, фактор регрессии мюллеровых протоков, начинает вырабатываться на 6–7-й неделе внутриутробного развития. В отсутствие этого фактора мюллеровы протоки сохраняются. Активация фактора регрессии мюллеровых протоков в яичках требует функционирования гена *SF1*. Примерно к 8-й неделе внутриутробной жизни клетки Лейдига в яичках плода начинают вырабатывать тестостерон. Во время этого критического периода половой дифференцировки секреция тестостерона стимулируется плацентарным ХГ, уровень которого достигает максимума на 8–12-й неделе. Во второй половине внутриутробной жизни низкий уровень тестостерона поддерживается ЛГ, секретлируемым собственным гипофизом плода. Под действием тестостерона вольфовы протоки начинают дифференцироваться в придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Формирование наружных половых органов требует также присутствия активного метаболита тестостерона — дигидротестостерона. Он необходим для сращения половых складок и образования из

◆ Бокс 178.1. Причины гермафродитизма

Женский псевдогермафродитизм (вирилизация женского генотипа 46,XX)**Воздействие андрогенов***Источник — плод*

Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21)

Недостаточность 11 β -гидроксилазы (P450c11)Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы

Недостаточность ароматазы (P450arom)

Мутация гена глюкокортикоидного рецептора

Источник — мать

Вирилизующие опухоли яичников

Вирилизующие опухоли надпочечников

Лекарственные препараты с андрогенным действием

Источник неизвестен

В сочетании с дефектами мочеполового тракта и ЖКТ

Мужской псевдогермафродитизм (недостаточная вирилизация мужского генотипа 46,XY)**Нарушения дифференцировки яичек**Синдром Дрэша (мутация гена *WT1*)

Синдром WAGR (опухоль Вильямса, аниридия, нарушения развития мочеполового тракта, умственная отсталость)

Деления 11p13

Кампомелическая дисплазия (мутация аутосомного гена на участке 17q24.3–q25.1 и *SOX9*)

Чистая дисгенезия гонад при кариотипе XY (синдром Суайра)

Мутация гена *SRY*

Неизвестная причина

Агенезия яичек

Недостаточность гормонов яичек

Аплазия клеток Лейдига

Мутация гена рецептора ЛГ

Липоидная гиперплазия надпочечников (недостаточность P450scc); мутация белка StAR

Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы

Недостаточность 17-гидроксилазы/17,20-лиазы (P450c17)

Синдром персистенции мюллеровых протоков

Мутации гена, кодирующего фактор регрессии мюллеровых протоков

Дефекты рецептора фактора регрессии мюллеровых протоков

Нарушения действия андрогеновМутации гена 5 α -редуктазы II

Дефекты андрогенных рецепторов

Синдром полной резистентности к андрогенам

Частичная резистентность к андрогенам (синдромы Рейфенштейна и др.)

Синдром Смита-Лемли-Опица

Дефект превращения 7-дегидрохолестерина в холестерин

Истинный гермафродитизм

XX

XY

Химеры XX/XY

них мошонки. Эффекты тестостерона и дигидротестостерона реализуются через рецептор андрогенов, который кодируется геном, расположенным на X-хромосоме.

При генотипе XX и нормальной структуре длинных и коротких плеч X-хромосом бипотентные гонады примерно на 10–11-й неделе внутриутробной жизни трансформируются в яичники. Это происходит только в отсутствие фактора развития яичек (кодируемого геном *SRY*), тестостерона и фактора регрессии мюллеровых протоков и требует участия DAX-1 (ген которого расположен в локусе *DSS*) и молекулы WNT-4. Женский фенотип формируется независимо от женских половых гормонов, но яички плода своими гормонами влияют на исходно женский потенциал недифференцированных гонад. Для нормальной половой дифференцировки в пренатальном периоде эстрогены не нужны. Действительно, у новорожденных с кариотипом 46,XX и недостаточностью ароматазы, а также у мышей,

лишенных гена эстрогенных рецепторов, сохраняется женский фенотип.

178.1. ГЕРМАФРОДИТИЗМ 46,XX (КАРИОТИП 46,XX С ВИРИЛИЗАЦИЕЙ)

При этом состоянии, которое раньше называли женским псевдогермафродитизмом, набор хромосом женский (XX), половые железы — яичники, но наружные половые органы напоминают мужские (вирилизация). В силу отсутствия фактора регрессии мюллеровых протоков (поскольку яичек нет) матка, маточные трубы и яичники сохраняются. В большинстве случаев данное состояние обусловлено воздействием на плод больших количеств экзогенных или эндогенных андрогенов и проявляется главным образом вирилизацией наружных половых органов (гипертрофия клитора и сращение губно-мошоночных складок).

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (см. п. 166.1). ВГКН — самая частая причина формирования наружных половых органов промежуточного типа при гермафродитизме 46,XX. Наибольшая степень вирилизации наблюдается при недостаточности 21- и 11-гидроксилазы, но некоторая ее степень имеет место и при недостаточности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа II. При синдроме потери соли вирилизация обычно выражена сильнее, чем в его отсутствие: мочеиспускательный канал целиком располагается в «половом члене», и новорожденного можно принять за мальчика с крипторхизмом (см. п. 166.1).

Недостаточность ароматазы. У генотипических женщин недостаточность ароматазы во внутриутробном периоде обуславливает гермафродитизм 46,XX и во время полового развития приводит к первичному гипогонадизму, поскольку в яичниках не синтезируются эстрогены (см. т. 1, гл. 4 и рис. 164.1).

У 2 новорожденных с генотипом 46,XX был увеличен клитор и сращены задние губно-мошоночные складки. В одном случае у матери зарегистрирован крайне низкий уровень эстрогенов в крови и моче и высокий уровень андрогенов в сыворотке. В сыворотке крови пуповины содержание эстрогенов также было очень низким, а уровень андрогенов — высоким. Во втором случае причина вирилизации при рождении оставалась неизвестной, но в 14-летнем возрасте, когда вирилизация усилилась, а женские вторичные половые признаки не появились, была выявлена недостаточность ароматазы. В это время был зарегистрирован высокий уровень гонадотропинов и андрогенов и низкий уровень эстрогенов в сыворотке крови, а при УЗИ были обнаружены крупные кисты в обоих яичниках. Приведенные примеры иллюстрируют важную роль ароматазы в превращении андрогенов в эстрогены.

Описаны и другие случаи недостаточности ароматазы у женщин и мужчин вследствие мутаций гена *CYP19*, кодирующего этот фермент. У 28-летней больной с кариотипом XY после гормональной заместительной терапии рост составлял 177,6 см (+ 2,5 SD); у ее 24-летнего брата рост достигал 204 см (+ 3,7 SD), а костный возраст оставался на уровне 14 лет. Больным девочкам даже в препубертатном периоде показана заместительная терапия низкими дозами эстрогенов, тщательно подобранными в соответствии с возрастом.

Мутация гена глюкокортикоидного рецептора. У 9-летней девочки с гермафродитизмом 46,XX, обусловленным, как полагали, недостаточностью 21-гидроксилазы (ВГКН), с 5-летнего возраста обнаруживались повышенные концентрации кортизола в сыворотке крови (как базальные, так и после введения дексаметазона), артериальная гипертония и гипокалиемия, что указывало на генерализованную резистентность к глюкокортикоидам. У больной выявлена не описанная ранее гомозиготная мутация в экзоне 5 гена глюкокортикоидного рецептора. Девочка принадлежала к браزيلской семье с аутосомно-рецессивным наследованием данного дефекта.

Вирилизирующие опухоли у матери. В редких случаях причиной вирилизации плода служат андрогенсекретирующие опухоли у матери. Иногда они представляют собой доброкачественную аденому надпочечников, но гораздо чаще это опухоли яичников (арренобластомы, лютеомы и опухоли Крукенберга). У матери вирилизация может проявляться увеличением клитора, угрями, снижением тембра голоса, ослаблением лактации, гирсутизмом и повышением уровня андрогенов в крови. У новорожденных отмечается увеличение клитора разной степени и (часто) сращение губно-мошоночных складок. При гермафродитизме 46,XX необходимо исследовать содержание тестостерона, ДЭА-сульфата и андростендиона в плазме матери.

Андрогенные препараты во время беременности. Описано несколько случаев, когда использование женщиной во время беременности тестостерона и 17-метилтестостерона приводило к рождению ребенка с гермафродитизмом 46,XX. Наиболее часто это наблюдалось при применении прогестагенных соединений для предотвращения грозящего аборта. В настоящее время эти прогестины заменены препаратами, лишенными андрогенной активности.

Наружные половые органы промежуточного типа при наборе хромосом 46,XX наблюдались у детей и в тех случаях, когда не удавалось выявить вирилизирующего агента. У этих детей обычно имелись и другие врожденные дефекты, особенно мочевого тракта и ЖКТ. Специфические для Y-хромосомы последовательности ДНК, включая ген *SRY*, отсутствовали. У одного ребенка был обнаружен мошоночный шов и повышенный уровень тестостерона в плазме, но причина этого осталась неизвестной.

178.2. ГЕРМАФРОДИТИЗМ 46,XY (КАРИОТИП 46,XY С НЕДОСТАТОЧНОЙ ВИРИЛИЗАЦИЕЙ)

При этом состоянии, которое раньше называли мужским гермафродитизмом, набор хромосом мужской (XY), но наружные половые органы либо недостаточно вирилизированы, либо имеют промежуточное строение, либо полностью женские. В тех случаях, когда удается найти половые железы, они всегда представляют собой яички, которые могут быть рудиментарными или совершенно нормальными. Поскольку процесс вирилизации плода очень сложен, неудивительно, что существует много вариантов недостаточной вирилизации при генотипе 46,XY.

Нарушения дифференцировки яичек

Первый этап половой дифференцировки по мужскому типу — превращение недифференцированных гонад в яички. При *делеции короткого плеча Y-хромосомы* или гена *SRY* дифференцировки плода с генотипом XY по мужскому типу не происходит и формируется женский фенотип. Мюллеровы протоки из-за отсутствия фактора их регрессии развиваются, но гонады остаются в виде недифференцированных тяжей. В отличие от этого даже крупные делеции *длинного плеча Y-хромосомы* (Yq-) не препятствуют формированию мужского фенотипа, хотя большинство таких больных страдают азооспермией и отличаются малым ростом. По-видимому, на длинном плече Y-хромосомы расположены гены, предотвращающие азооспермию и малорослость. При других синдромах, характеризующихся отсутствием дифференцировки яичек, Y-хромосомы остаются морфологически нормальными.

Синдром Дрэша. Основные проявления этого синдрома включают нефропатию, наружные половые органы промежуточного типа и двустороннюю нефробластому (опухоль Вильмса). Большинство больных имеют генотип 46,XY. Мюллеровы протоки обычно сохранены, что указывает на общую недостаточность яичек. У больных с кариотипом 46,XX наружные половые органы имеют нормальное женское строение. Протеинурия, начинающаяся в грудном возрасте, прогрессирует до нефротиче-

ского синдрома; к 3-летнему возрасту регистрируется конечная стадия ХПН. Наиболее постоянный гистопатологический признак — очаговый или диффузный склероз мезангия. Нефробластомы, как правило, развиваются у детей до 2-летнего возраста и обычно бывают двусторонними. Описаны и случаи развития гонадобластом.

У больных выявлено несколько мутаций гена опухоли Вильмса (*WT1*), расположенного на хромосоме 11p13. Этот ген функционирует как ген-супрессор опухолевого роста; его продукт представляет собой фактор транскрипции, который экспрессируется в половых тяжах и половых железах плода. Почти все обнаруженные мутации локализованы вблизи или внутри области, кодирующей цинковый палец. Мутация *WT1*, приводящая к дефекту этого домена, обнаружена и у больного со sporadicческой опухолью Вильмса в отсутствие каких-либо нарушений в строении наружных половых органов. Различные мутации этого гена выявляются также при синдроме Фрейзера, для которого характерны неспецифический очаговый и сегментарный гломерулосклероз, дисгенезия гонад при кариотипе 46,XY и частое развитие гонадобластом, но не опухоли Вильмса.

Синдром WAGR. Название этого синдрома генных последовательностей представляет собой акроним следующих проявлений: **W**ilms tumor — нефробластома, **a**niridia — аниридия, **g**enitourinary malformations — пороки развития мочеполовых путей и **r**etardation — умственная отсталость. У больных детей имеется делеция одной копии участка хромосомы 11p13, что можно обнаружить при анализе кариотипа. Делеция захватывает ген аниридии (*PAX6*) и ген-супрессор опухоли Вильмса (*WT1*). Аномалии строения наружных половых органов (от крипторхизма до выраженного ослабления вирилизации) наблюдаются только у мальчиков с кариотипом 46,XY. В тяжелых гонадах развиваются гонадобластомы. Нефробластома (опухоль Вильмса) обычно возникает у детей до 2-летнего возраста. В 3 случаях наблюдалось также необъяснимое ожирение, что позволяет предполагать локализацию гена, противодействующего ожирению, в той же области хромосомы 11.

Кампомелическая дисплазия (см. гл. 102). Эта форма укорочения конечностей характеризуется передней изогнутостью бедренных и большеберцовых костей и пороками развития других органов. Больные обычно погибают в раннем грудном воз-

расте. Примерно в 75% случаев дети с кариотипом 46,XY имеют полностью женский фенотип наружных и внутренних половых органов. У некоторых больных наружные половые органы имеют промежуточный тип строения. Гонады выглядят как яичники, но при гистологическом исследовании в них обнаруживаются и элементы яичек.

Данная патология обусловлена дефектом гена *SOX9* (*SRY*-подобного гена с HMG-боксом), расположенного на хромосоме 17q24–q25. Этот ген структурно близок гену *SRY*, и его продукт регулирует активность гена коллагена типа II (*COL2A1*). Одни и те же мутации могут обуславливать различные фенотипы. У больных с кампомелической дисплазией могут развиваться гонадобластомы. Заболевание наследуется как аутосомно-доминантный признак. Дисгенезия гонад и надпочечниковая недостаточность при кариотипе 46,XY наблюдалась и у больного с мутацией гена *Sf1*.

Реверсия пола встречается также при делециях отдельных локусов аутосом 2q, 9p и 10q.

Чистая дисгенезия гонад при кариотипе XY (синдром Суайра). Определение «чистая» отличает это состояние от других форм дисгенезии гонад, которые связаны с хромосомными aberrациями и сопровождаются соматическими аномалиями. У больных нормального роста имеются влагалище, матка и маточные трубы, но в пубертатном возрасте отсутствует развитие молочных желез и менархе. Не отмечается никаких дефектов, свойственных детям с кариотипом 45,X. В пубертатном возрасте развивается гипергонадотропная первичная аменорея. Семейные случаи свидетельствуют об X-сцепленном или ограниченном полом аутосомно-доминантном наследовании. Обычно находят мутации гена *SRY*, и ни у одного больного не выявлено мутаций гена *SOX9*. Несмотря на наличие нормальной Y-хромосомы, гонады почти целиком состоят из недифференцированных тяжей. Они не обладают никакими функциями яичек, включая секрецию фактора регрессии мюллеровых протоков. В них могут присутствовать клетки Бергера, вырабатывающие немного андрогенов, что объясняет некоторую степень вирилизации в возрасте полового развития (например, увеличение клитора). Тяжевидные гонады необходимо удалять сразу же после установления диагноза независимо от возраста больного, поскольку в них могут развиваться гонадобластомы и дисгерминомы.

Чистая дисгенезия гонад встречается и при кариотипе XX (см. гл. 176).

Агенезия яичек (синдром эмбриональной регрессии яичек). При этом редком синдроме наружные половые органы сформированы по промежуточному, но ближе к женскому типу. Наблюдается гипоплазия половых губ, некоторая степень сращения губно-мошоночных складок, маленький, похожий на клитор половой член и уретра, открывающаяся в промежность. Матка, половые железы и влагалище обычно отсутствуют. В пубертатном возрасте нет признаков полового развития, уровень гонадотропинов в плазме повышен. Большинство детей воспитывают как девочек. У некоторых больных с дисгенезией гонад и кариотипом XY, у которых половые железы не обнаруживаются, введение ХГЧ сопровождается резким подъемом уровня тестостерона в плазме, что указывает на присутствие клеток Лейдига в каком-то ином месте. Известны случаи агенезии яичек у сибсов.

Предполагается, что в таких случаях во внутриутробном периоде ткань яичек существовала достаточно долго, чтобы вызвать регрессию мюллеровых протоков, но не настолько долго, чтобы начать вырабатывать тестостерон. У одного больного с помощью зондов, специфичных для ДНК Y-хромосомы, не было найдено делеций этой хромосомы. Агенезия яичек происходит, по-видимому, между 8-й и 12-й неделей внутриутробной жизни. При более ранней агенезии развивается синдром Суайра, а при более поздней (между 14-й и 20-й неделей) — синдром рудиментарных яичек; дегенерация яичек после 20-й недели обуславливает анорхию.

При *двусторонней анорхии* отсутствуют оба яичка, но полностью сохраняется мужской фенотип. Считается, что в критическом периоде половой дифференцировки ткань яичек была активна, а ее исчезновение произошло позднее. Случаи двух- и односторонней анорхии у однойцовых близнецов и сибсов свидетельствуют о генетической предрасположенности к этой патологии. Обнаружение анорхии и агенезии гонад у разных членов одной и той же семьи указывает на связь между этими нарушениями. У больных с анорхией дефекты гена *SRY* не выявлены.

При урологическом обследовании 891 ребенка отсутствие яичек было выявлено в 21% случаев. У 73% таких детей находили тяжевидные структуры (предположительно, на месте исчезнувших яичек) в паховом канале (59%), брюшной поло-

сти (21%), у наружного пахового кольца (18%) и в мошонке (2%). Обнаружение этих структур при лапароскопии требует тщательного исследования паховой области, поскольку у 4 детей была найдена жизнеспособная ткань яичек. Данные о гормональных исследованиях (проба с ХГЧ, уровень фактора регрессии мюллеровых протоков) в литературе отсутствуют.

Недостаточность гормонов яичек

Помимо нарушений дифференцировки клеток Лейдига, в яичках плодов выявлено пять ферментативных дефектов в процессе синтеза тестостерона. Эти дефекты приводят к недостаточной маскулинизации плодов с кариотипом 46,XY (рис. 178.1). Поскольку и в норме уровень тестостерона до периода полового развития крайне низок, для оценки способности яичек синтезировать этот гормон проводят стимуляционную пробу с ХГЧ.

Аплазия клеток Лейдига. Фенотип больных с аплазией или гипоплазией клеток Лейдига, как правило, женский, хотя возможны и некоторые признаки вирилизации. Обнаруживаются яички, их придатки и семявыносящий проток. Матка и маточные трубы отсутствуют. Большинство вторичных половых признаков в пубертатном возрасте не развиваются, но оволосение лобка может быть нормальным. Уровень тестостерона в плазме низкий и не возрастает при введении ХГЧ; содержание ЛГ повышено. Клетки Лейдига в яичках либо отсутствуют полностью, либо их количество резко снижено. Дефект может локализоваться на уровне рецепторов ЛГ. Стимуляционная проба с ХГЧ позволяет отличить это состояние от синдромов резистентности к андрогенам. Наследование ауто-сомно-рецессивное, сцепленное с мужским полом. Рецептор ЛГ принадлежит к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком, которые содержат семь трансмембранных доменов. У мужчин с гипогонадизмом (предположительно, вследствие гипоплазии или аплазии клеток Лейдига) выявлен ряд инактивирующих мутаций гена рецептора ЛГ.

У одного мужчины с гипогонадизмом, обусловленным мутацией гена β -субъединицы ФСГ, обнаружен высокий уровень ЛГ и низкий уровень ФСГ в плазме (см. табл. 173.1).

Липоидная гиперплазия надпочечников (см. также гл. 166). Эта наиболее тяжелая форма ВГКН получила свое название из-за накопления

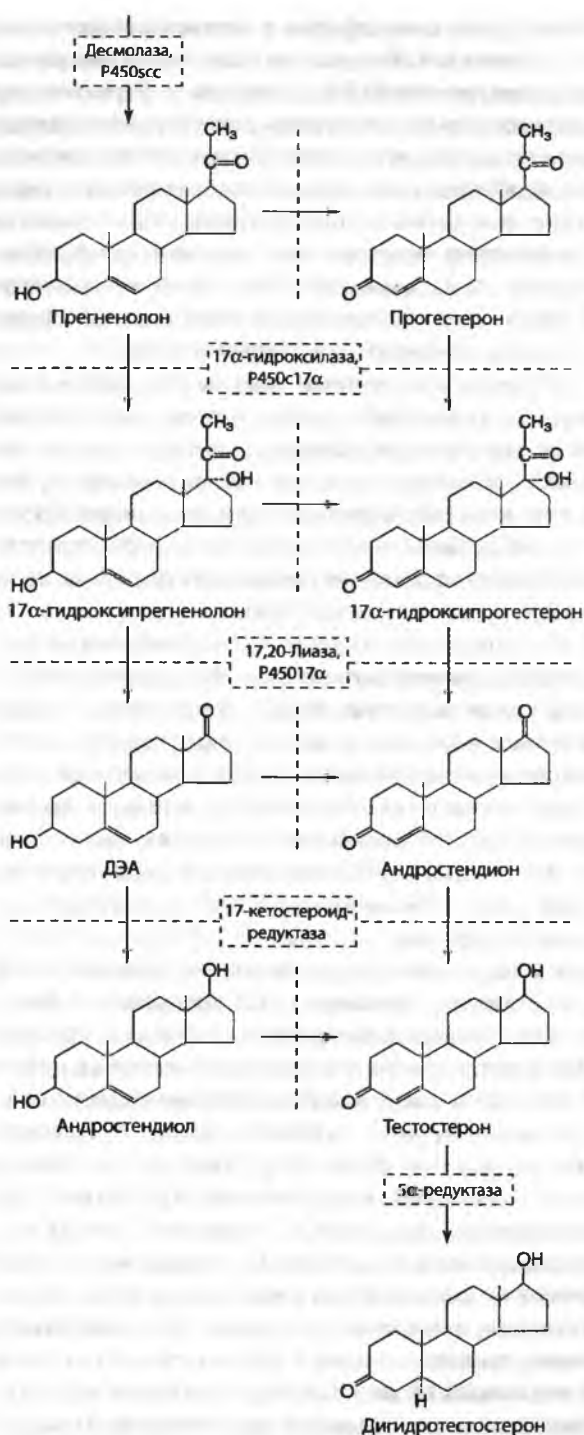


Рис. 178.1. Биосинтез андрогенов. Горизонтальные пунктирные линии — дефекты ферментов, обуславливающие мужской псевдогермафродитизм. Вертикальная пунктирная линия — дефект 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Один и тот же полипептид, P450c17, обладает двумя активностями — 17 α -гидроксилазой и 17,20-лиазой

холестерина и его эфиров в клетках увеличенных надпочечников. Раньше считали, что это результат недостаточности 20,22-десмолазы — фермента, отщепляющего боковую цепь холестерина с превращением его в прегненолон. Теперь же установлено, что липоидная гиперплазия надпочечников — следствие замедленного поступления холестерина во внутреннюю мембрану митохондрий, где функционирует 20,22-десмолаза. Этот процесс зависит от StAR, и у детей с липоидной гиперплазией надпочечников обнаружены мутации его гена.

Уровень всех надпочечниковых стероидов в сыворотке крови либо резко снижен, либо вообще не поддается определению, тогда как содержание АКТГ и активность ренина плазмы повышены. Фенотип женский; производные мюллеровых протоков у мальчиков отсутствуют, поскольку яички вырабатывают фактор регрессии этих протоков, но не продуцируют стероиды. Заболевание проявляется у новорожденных острым гипoadrenalовым кризом и синдромом потери соли. Большинство больных имеют кариотип 46,XY. В немногих случаях в период полового развития отмечена продукция эстрогенов. Возможность StAR-независимого стероидогенеза иллюстрируется следующим примером. Из двух 4-месячных близнецов с кариотипом 46,XX и липоидной гиперплазией надпочечников один умер в 15-месячном возрасте от сердечных осложнений коарктации аорты. В его надпочечниках обнаруживались типичные отложения липидов. У второго близнеца в 11,5 года началась феминизация; первая менструация отмечена в 13,8 года. При повторном обследовании в 15-летнем возрасте в гене StAR была найдена гомозиготная инактивирующая мутация со сдвигом рамки считывания. Это, а также тот факт, что ребенок до 4-месячного возраста жил без заместительной терапии (и у него определялся альдостерон в сыворотке крови), подтверждает возможность StAR-независимого стероидогенеза, пока переполнение клеток коры надпочечников липидами не нарушит их способности синтезировать стероиды. При частичной недостаточности 20,22-десмолазы у мальчиков наблюдались некоторые признаки вирилизации и позднее начало синдрома потери соли. Полная недостаточность этого фермента, по-видимому, несовместима с жизнью, поскольку только он превращает холестерин в прегненолон, из которого затем образуется прогестерон, необходимый для поддержания беременности. У 4-летнего ребенка с кариотипом

46,XY, половой трансформацией и поздней формой липоидной гиперплазии надпочечников выявлена гетерозиготная мутация гена 20,22-десмолазы. На 6–7-й неделе беременности, когда материнское желтое тело перестает вырабатывать прогестерон, он продуцируется плацентой, в которой StAR не экспрессируется. Таким образом, стероидогенез может поддерживаться ферментной системой P450_{scc} независимо от StAR.

Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Мальчики с этой формой ВГКН (см. гл. 166) рождаются с той или иной степенью гипоспадии, раздвоенной или нормальной мошонкой, крипторхизмом или без него и только в редких случаях имеют женский фенотип. Признаки синдрома потери соли обычно появляются вскоре после рождения. Наблюдались и случаи частичной недостаточности фермента у мальчиков с преждевременным пубархе и поздней неклассической формой ВГКН. У больных выявлены точечные мутации гена 3β-гидроксистероиддегидрогеназы типа II, приводящие к нарушению стероидогенеза, которое в надпочечниках и гонадах может быть выражено в разной степени. Нормальное половое развитие у некоторых мальчиков объясняется, вероятно, нормальным функционированием 3β-гидроксистероиддегидрогеназы типа I в периферических тканях. Больные нередко страдают бесплодием. Описано более 30 разных мутаций гена 3β-гидроксистероиддегидрогеназы типа II. Тяжесть синдрома потери соли не зависит от степени фенотипических аномалий.

Недостаточность 17-гидроксилазы/17,20-лиазы. Один и тот же фермент, P450_{c17}, кодируемый геном, расположенным на хромосоме 10q24.3, обладает и 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью (см. гл. 166). Обнаружено много различных дефектов этого фермента. Генетические мальчики обычно рождаются с женским фенотипом и, реже, с той или иной степенью недостаточной вирилизации (от сращения губно-мошоночных складок до промежуточной гипоспадии и крипторхизма). Независимо от генетического пола вторичные половые признаки не развиваются.

При классической форме заболевания снижен синтез кортизола в надпочечниках и половых стероидов в надпочечниках и половых железах (см. рис. 178.1 и 164.1). Значительно повышенный уровень дезоксикортикостерона в плазме приводит к артериальной гипертензии и гипокалиемии,

характерных для этой формы мужского псевдогермафродитизма. Сниженный уровень кортизола компенсируется усиленной секрецией АКГГ и кортикостерона. Дезоксикортикостерон, обладающий минералокортикоидной активностью, подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы. Вирилизации в подростковом возрасте не происходит; уровень тестостерона в плазме низкий, а содержание гонадотропных гормонов повышено. Поскольку продукция фактора регрессии мюллеровых протоков во внутриутробном периоде не нарушена, какие-либо остатки этих протоков отсутствуют. При женском фенотипе и генотипе ХУ показана гонадэктомия и заместительная терапия гидрокортизоном и эстрогенами.

Дефект наследуется аутосомно-рецессивно. При женском генотипе (ХХ) заболевание обычно диагностируют лишь в пубертатном возрасте, когда не развиваются вторичные половые признаки и проявляется артериальная гипертония и гипокалиемия. Это состояние следует подозревать во всех случаях первичной аменореи и повышения АД у больных с набором хромосом 46,ХХ или 46,ХУ.

Недостаточность 17-кетостероидредуктазы. Этот фермент, называемый также 17 β -гидроксистероиддегидрогеназой, катализирует последний этап биосинтеза тестостерона — превращение андростендиона в тестостерон. Он также катализирует превращение ДЭА в андростендиол и эстрона в эстрадиол. Недостаточность 17-кетостероидредуктазы в ткани яичек плода обуславливает полностью (или почти полностью) женский фенотип при кариотипе 46,ХУ. Производные мюллеровых протоков отсутствуют, но имеется короткое влагалище. Заболевание диагностируют по соотношению уровней тестостерона и андростендиона в плазме; диагностика до полового развития требует предварительной стимуляционной пробы с ХГЧ.

Дефект наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Известно не менее четырех типов 17-кетостероидредуктазы, причем они кодируются различными генами, расположенными на разных хромосомах. Среди арабского населения сектора Газа в Израиле, где распространены близкородственные браки, особенно часто встречается недостаточность фермента типа III. Ген этого фермента локализован на хромосоме 9q22 и экспрессируется только в яичках, где происходит превращение андростендиона в тестостерон. Диагноз в большинстве слу-

чаев устанавливается в пубертатном возрасте на основании отсутствия менструаций и появления признаков вирилизации. Содержание тестостерона в плазме может быть нормальным, что объясняется превращением андростендиона в тестостерон в периферических тканях. В это время многие больные осознают себя мужчинами.

Фермент типа I кодируется геном, расположенным на хромосоме 17q21. Он превращает эстрон в эстрадиол и присутствует в плаценте, яичниках, яичках, печени, предстательной железе, жировой ткани и эндометрии. Фермент типа II, ген которого расположен на хромосоме 16q24, катализирует реакции, идущие в противоположном направлении (превращение тестостерона в андростендион и эстрадиола в эстрон) по сравнению с типами I и III. Фермент типа IV действует подобно ферменту типа II. Поздняя форма недостаточности 17-кетостероидредуктазы проявляется гинекомастией у молодых мужчин.

Синдром персистенции мюллеровых протоков. Это состояние характеризуется сохранением производных мюллеровых протоков при наличии всех остальных признаков вирилизации плода. Описаны случаи такой патологии у родных братьев и однояйцевых близнецов. У 80% больных наблюдается крипторхизм, а обнаружение маточных труб и матки при операции по этому поводу (или по поводу паховой грыжи) позволяет поставить диагноз. Мюллеровы протоки могут быть развиты в разной степени и неодинаково с обеих сторон. Яичники у большинства больных функционируют нормально, но известны и случаи дегенерации этих желез. У некоторых больных после полового развития в яичках развиваются опухоли. При исследовании 38 семей у членов 16 семей были обнаружены дефекты гена, кодирующего фактор регрессии мюллеровых протоков и расположенного на коротком плече хромосомы 19. Уровень этого фактора в плазме был низким. В других 16 семьях с высоким его уровнем выявлен дефект гена, кодирующего рецептор фактора регрессии мюллеровых протоков типа II. У членов 10 из 16 таких семей имелась одинаковая делеция 27 пар оснований в экзоне 10, по крайней мере в одном из аллелей гена.

Лечение сводится к по возможности полному удалению мюллеровых структур без травмирования яичек, их придатков и семявыносящих протоков.

Нарушения действия андрогенов

При этой группе заболеваний синтез тестостерона у плода нормален, а недостаточная вирилизация обусловлена врожденными дефектами действия андрогенов.

Недостаточность 5 α -редуктазы. Недостаточное образование дигидротестостерона во внутриутробном периоде приводит к резкому нарушению строения наружных половых органов у мужского плода. Биосинтез и периферические эффекты тестостерона при этом сохраняются.

Больные рождаются с очень маленьким половым членом, раздвоенной мошонкой, мочеполовым синусом с промежностной гипоспазией и слепо заканчивающимся влагалищем. Яички имеют нормальное строение и находятся в паховых каналах или губно-мошоночных складках. Производные мюллеровых протоков отсутствуют. Вольфовы структуры (семявыносящие протоки, придатки яичек и семенные пузырьки) сохранены. Большинство больных принимали за девочек. Но в пубертатном периоде у них наблюдается вирилизация: половой член увеличивается, яички опускаются и тоже увеличиваются в размерах, в них происходит сперматогенез. Гинекомастия отсутствует. Волосы на лице растут плохо, предстательная железа маленькая, залысины на висках не образуются. Вирилизация вольфовых протоков обусловлена действием самого тестостерона, но трансформация мочеполового синуса и наружных половых органов зависит от действия дигидротестостерона в критическом периоде их формирования у мужского плода. Рост волос на лице и увеличение предстательной железы, по-видимому, также зависят от дигидротестостерона.

Окончательный рост больных соответствует росту отца и братьев. Однако среди больных существуют значительные фенотипические различия, и в зависимости от фенотипа различают пять типов недостаточности 5 α -редуктазы: полностью женский фенотип (тип 5), частично женский (тип 4), промежуточный (тип 3), преимущественно мужской с микропенией (тип 2) и полностью мужской (тип 1).

В разных странах у больных обнаружено несколько различных дефектов гена 5 α -редуктазы типа 2. Этот ген локализован на коротком плече хромосомы 2. В Доминиканской Республике, Турции, Папуа-Новой Гвинее, Бразилии, Мексике и на

Среднем Востоке обнаружена семейная предрасположенность к заболеванию. Фенотип больных не зависит от тяжести генетических дефектов.

Недостаточность фермента наследуется как аутосомно-рецессивный признак, ограниченный мужским полом. Женщины-гомозиготы сохраняют нормальный фенотип и способность к деторождению; таким образом, дигидротестостерон у женщин не играет роли ни при половой дифференцировке, ни в функции яичников в дальнейшей жизни. Заболевание необходимо диагностировать как можно раньше, причем недостаточность 5 α -редуктазы следует отличать от синдрома резистентности к андрогенам. Биохимический диагноз устанавливают на основании нормального содержания тестостерона в крови, нормального или сниженного уровня дигидротестостерона, резко увеличенного отношения тестостерон/дигидротестостерон, особенно после введения ХГЧ (> 17), а также увеличенного отношения этиохоланолон/андростерон и 5 β /5 α -метаболитов в моче. У детей с резистентностью к андрогенам сохраняется реакция 5 α -восстановления в печени и поэтому (в отличие от больных с недостаточностью 5 α -редуктазы) отношение тетрагидрокортизол/5 α -тетрагидрокортизол остается нормальным.

В большинстве (но не во всех!) случаях дети, воспитываемые как девочки, в период полового развития начинают ощущать себя мужчинами. По-видимому, воздействие тестостерона во внутриутробном, неонатальном и пубертатном периодах играет важную роль в половой самоидентификации мужчин. Однако многое еще предстоит выяснить относительно роли андрогенов, равно как и культурных, социальных, психологических, генетических и других биологических факторов, в половой самоидентификации и половом поведении. Детей с недостаточностью 5 α -редуктазы по возможности следует воспитывать как мальчиков. Назначение дигидротестостерона в грудном возрасте приводит к увеличению размеров полового члена.

Синдромы резистентности к андрогенам. Резистентность к андрогенам — наиболее распространенная форма мужского псевдогермафродитизма. Полагают, что ее частота составляет 1:20 000 генетических мальчиков. В основе этой гетерогенной группы X-сцепленных нарушений лежат более 150 разных дефектов гена андрогенного рецептора, расположенного на хромосоме Xq11–12. Выявлены одиночные точечные мутации с заменой аминокис-

лот в белке, образование стоп-кодонов, сдвиги рамки считывания и преждевременное окончание транскрипции, делеции гена и мутации мест сплайсинга.

Клинические проявления. Фенотип больных с мужским набором хромосом (46,XY) и резистентностью к андрогенам может быть женским (при полной резистентности), мужским с различной степенью нарушения строения наружных половых органов и недостаточной вирилизацией (при частичной резистентности или, например, синдроме Рейфенштейна) или полностью мужским. Во всех случаях больные остаются бесплодными. Помимо нормального набора хромосом у таких детей, как правило, обнаруживаются яички и нормальный или повышенный уровень тестостерона в сыворотке крови.

При полной резистентности к андрогенам генетические мальчики при рождении выглядят девочками; соответственно определяется и пол воспитания. Наружные половые органы имеют женское строение. Влагалище оканчивается слепо, матка отсутствует. Примерно в $1/3$ случаев с одной или обеих сторон присутствуют остатки маточных труб. Яички, состоящие в основном из извитых семенных канальцев, обычно остаются в брюшной полости, но могут спускаться в паховые каналы. Описаны случаи паховых грыж, в которых находились яички, у фенотипических девочек-близнецов. В период полового созревания молочные железы у них развивались нормально, но менструации и половое оволосение отсутствовали. Несмотря на резко выраженную врожденную недостаточность андрогенных эффектов, окончательный рост больных был соизмерим с нормальным мужским ростом.

В зрелом возрасте яички больных вырабатывают нормальное для мужчин количество тестостерона и дигидротестостерона. Отсутствие половой дифференцировки по мужскому типу объясняется нарушением реакции на андрогены, а мюллеровых протоков — нормальной продукцией фактора их регрессии. Выпадение андрогенных эффектов обусловлено резистентностью клеток к эндогенному или экзогенному тестостерону.

В препубертатном возрасте эта патология часто выявляется при грыжесечении, когда у фенотипических девочек в паховых каналах неожиданно находят яички. Резистентность к андрогенам обнаруживается примерно у 1–2% девочек с паховыми грыжами. В грудном возрасте на эту патологию может указывать повышенный уровень

гонадотропных гормонов в плазме. В зрелом возрасте жалуются в основном на аменорею. У детей препубертатного возраста резистентность к андрогенам следует отличать от других форм полной феминизации при кариотипе 46,XY — дисгенезии гонад (синдром Суайра), истинной агенезии яичек, аплазии клеток Лейдига (включая дефекты рецептора ЛГ) и недостаточности 17-кетостероидредуктазы. Все эти синдромы, в отличие от полной резистентности к андрогенам, характеризуются низким уровнем тестостерона в любом возрасте и отсутствием реакции на ХГЧ до периода полового развития. У новорожденных с полной резистентностью к андрогенам наружные половые органы имеют женское строение, но при частичной резистентности их строение может быть различным: от промежуточно-мошоночных гипоспадий, раздвоенной мошонки и крипторхизма до клиторомегалии и сращения половых губ. Некоторые формы частичной недостаточности к андрогенам носят названия отдельных синдромов. Неполная вирилизация при *синдроме Рейфенштейна* характеризуется гипогонадизмом, тяжелыми гипоспадиями и гинекомастией. К таким патологиям относятся также *синдром Жильбера—Дрейфуса* и *синдром Лабса*. Во всех этих случаях обнаружены мелкие мутации гена рецептора андрогенов.

Диагностика. В грудном возрасте диагностировать частичную резистентность к андрогенам особенно трудно. При достаточно выраженной вирилизации подозрения возникают лишь в пубертатном возрасте, когда не начинается рост волос на лице, не меняется голос и развивается гинекомастия. Характерны азооспермия и бесплодие. Дефекты рецептора андрогенов все чаще выявляются у бесплодных взрослых мужчин с маленькими половым членом и яичками. В большой китайской семье, у некоторых членов которой наблюдалась гинекомастия и/или гипоспадия, были найдены мутация, приведшая к замене одной аминокислоты в структуре андрогенового рецептора.

Лечение и прогноз. У больных с полной резистентностью к андрогенам и, несомненно, женской половой ориентацией яички следует удалять сразу же после их обнаружения. Операцию в таких случаях, как и у больных с дисгенезией гонад при наличии Y-хромосомы, можно проводить лапароскопически. Примерно у 30% больных к 50-летнему возрасту развиваются злокачественные опухоли яичек (обычно — дисгерминомы). В ряде случаев

дисгерминомы развивались у девочек-подростков. В пубертатном возрасте показана заместительная терапия эстрогенами.

У фенотипически девочек с неудаленными до пубертатного возраста яичками молочные железы развиваются нормально. Эстрадиол у них синтезируется под действием ароматазы. Определенную роль в феминизации играет и отсутствие андрогенных эффектов.

При частичной резистентности к андрогенам очень трудно выбрать способы психотерапии и хирургических вмешательств. Они зависят в основном от фенотипа больных. Резистентность к андрогенам сопровождается остеопенией.

Как показывают результаты молекулярных анализов, фенотип больных может отчасти зависеть от соматического мозаицизма гена рецептора андрогенов. Так, у больной с кариотипом 46,XY и стопкодомом в экзоне 1 этого гена наблюдались признаки вирилизации (оволосение лобка и увеличение клитора), а при тщательном исследовании были обнаружены аллели дикого типа. Мозаицизм сдвигает фенотип в сторону большей вирилизации, чем можно было бы ожидать на основании присутствия в генотипе только мутантного аллеля.

Генетическое консультирование во всех этих случаях сталкивается с большими трудностями. Помимо того, что фенотип не коррелирует с генотипом, в таких семьях часто (27%) обнаруживаются новые мутации гена рецептора андрогенов.

О тяжести рецепторного дефекта можно судить по степени снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, после экзогенного введения андрогенов (станозолола). Описаны случаи успешного использования андрогенов при мутациях, приводящих к дефектам ДНК-связывающего и лиганд-связывающего домена рецептора андрогенов.

Мутации гена андрогенного рецептора выявлены также у больных со спинальной амиотрофией и бульбарным параличом, у которых в возрасте 20–50 лет обычно отмечаются атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, а также повышение уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови. Мутации этого гена обнаружены и при раке предстательной железы.

Неопределенные причины

Существуют и другие причины недостаточной вирилизации плодов с мужским набором хромосом (XY), демонстрирующие большое разнообразие

строения наружных и внутренних половых органов и степени развития мюллеровых структур. Яички могут быть нормальными или рудиментарными; иногда присутствует только одно из них. Установить причину псевдогермафродитизма у многих детей не удается даже с помощью новейших методик. Формирование наружных половых органов промежуточного типа связано с большим количеством хромосомных aberrаций, возможность которых необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. Наиболее часто встречается синдром 45,X/46,XY (см. п. 176.1). Для выявления мозаицизма может потребоваться исследование нескольких тканей. Различные варианты промежуточного строения наружных половых органов, особенно у мальчиков, могут иметь место и при других сложных генетических синдромах, многие из которых являются результатом мутаций какого-либо одного гена. Такие случаи диагностируют по наличию сопутствующих нарушений развития.

При аутосомно-рецессивном синдроме *Смита–Лемли–Опица* наблюдаются пре- и постнатальная задержка роста, микроцефалия, птоз, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, широкие альвеолярные отростки, синдактилия II–III пальца стопы и тяжелая умственная отсталость (см. п. 134.3). Генетические мальчики обычно рождаются с наружными половыми органами промежуточного типа, а иногда с полной половой трансформацией. Производные мюллеровых протоков, как правило, отсутствуют. У больных с набором хромосом 46,XX наружные половые органы имеют нормальное женское строение. Различают два типа этого синдрома: описанную ранее классическую форму (тип I) и акродисгенитальный синдром, который обычно приводит к смерти на первом году жизни и проявляется постаксиальной полидактилией кистей и стоп и резким нарушением строения наружных половых органов (тип II). Синдрому типа I сопутствует стеноз привратника, а типа II — болезнь Гиршпрунга. При синдроме Смита–Лемли–Опица типа II отмечались расщелина неба, аномалии скелета, а в 1 случае имелась липома гипофиза.

Для обоих типов синдрома характерен низкий уровень холестерина с повышением содержания его предшественника 7-дегидрохолестерина в плазме (*Лечение* см. п. 134.3).

Мужской псевдогермафродитизм наблюдался также у сибсов с α -талассемией и умственной отсталостью.

178.3. ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

У больных с истинным гермафродитизмом в одной и той же или в разных гонадах одновременно присутствует ткань и яичников и яичек. Строение наружных половых органов колеблется от типично женского лишь с некоторым увеличением клитора до почти полностью мужского.

Примерно у 70% всех больных и 97% чернокожих жителей Африки с истинным гермафродитизмом определяется кариотип 46,XX. В 20% случаев находят мозаицизм 46,XX/46,XY, причем 50% таких больных представляют собой химеры, образующиеся более чем из одной зиготы (chi 46,XX/46,XY). Для некоторых групп крови установлено присутствие отцовского и обоих материнских аллелей. Образование химеры 46,XX/46,XY с истинным гермафродитизмом наблюдалось при слиянии эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения. Каждый эмбрион был получен из отдельно оплодотворенной яйцеклетки.

При исследовании с помощью специфичных для Y-хромосомы зондов участка Y-хромосомы, включающие ген *SRY*, были обнаружены менее чем у 10% больных с истинным гермафродитизмом и кариотипом 46,XX. Истинный гермафродитизм обычно выявляется как спорадический феномен, но встречается и у sibсов. Его причина в большинстве случаев остается неизвестной.

Гонады при истинном гермафродитизме чаще всего имеют смешанное строение (овотестис) либо с обеих, либо с одной стороны. В последнем случае контралатеральная гонада обычно представляет собой яичник, но может оказаться и яичком. Ткань яичника нормальная, а при исследовании яичка обнаруживается его дисгенезия. В наличии и функционировании яичка можно убедиться, определяя уровень тестостерона (до и после стимуляции ХГЧ) и фактора регрессии мюллеровых протоков в сыворотке крови. При высокой степени вирилизации яички функционируют достаточно хорошо, матка отсутствует и таких больных обычно воспитывают как мальчиков. При наличии матки вирилизация выражено слабо, функция яичек минимальна, в этих случаях ребенка лучше воспитывать как девочку. Гонаду, несоответствующую полу воспитания, следует удалять. Известны семьи, в которых имеются больные с истинным гермафродитизмом (кариотип 46,XY) и больные мужчины с кариотипом 46,XX.

При истинном гермафродитизме у воспитывавшихся как женщины больных с кариотипом 46,XX возможна беременность и нормальные роды, но лишь очень немногие мужчины с этой патологией могут становиться отцами. Примерно у 5% больных развиваются гонадобластомы, дистерминомы или семиномы.

Диагностика и лечение. При рождении ребенка с наружными половыми органами промежточного типа нужно как можно раньше выбрать пол воспитания. Родителей следует со всей возможной полнотой, деликатностью и сочувствием информировать о состоянии ребенка. Необходимо всячески избегать слов, которые могут вызвать у них чувство вины или стыда, и стараться примирить их с ситуацией, чтобы обеспечить ребенку оптимальные условия роста и развития. На начальном этапе лучше всего подключить к делу группу профессионалов, состоящую из педиатра, эндокринолога, рентгенолога, уролога, психолога и генетика, которые должны, прежде всего, учитывать интересы ребенка. Особое внимание следует уделять психологическому срыву, который может возникнуть у ребенка или членов его семьи, осознавших случившееся. Это требует участия врачей и других медицинских работников, обладающих необходимыми человеческими и профессиональными качествами.

В ожидании результатов хромосомного анализа нужно с помощью УЗИ или МРТ определить присутствие матки и яичников. Наличие матки и отсутствие пальпируемых гонад обычно указывает на вирилизацию ребенка генетически женского пола (XX). В таких случаях необходимо выяснить источник вирилизации путем определения в плазме уровня надпочечниковых гормонов (для исключения различных форм ВГКН), а также андрогенов и эстрогенов (для исключения недостаточности ароматазы). Детей с этой патологией обычно рекомендуют воспитывать как девочек, даже при высокой степени вирилизации.

Отсутствие матки независимо от наличия пальпируемых гонад практически всегда указывает на недостаточную вирилизацию ребенка генетически мужского пола (XY). Для оценки продукции андрогенов яичками необходимо определять содержание гонадотропных гормонов, тестостерона, фактора регрессии мюллеровых протоков и дигидротестостерона в плазме. При этой патологии в случае полной феминизации детей тоже можно воспитывать как девочек. Однако в некоторых слу-

чаях, например при недостаточности 5 α -редуктазы, детей лучше воспитывать как мальчиков даже при высокой степени феминизации, поскольку в период полового развития у них появляются все признаки вирилизации. При той же степени феминизации, обусловленной дефектами рецептора андрогенов, детей лучше воспитывать как девочек. Детей с кариотипом 46,XX/46,XY, фенотип которых колеблется от почти полностью мужского до полностью женского, обычно воспитывают как девочек, поскольку у них, как правило, имеется матка, а рост остается низким. В этих случаях необходима гонадэктомия.

При подозрении на дефект рецептора андрогенов у генетических мальчиков (XY) с микропенией диагностическое и терапевтическое значение имеет 3-месячный курс внутримышечных инъекций тестостерона энантата (25–50 мг).

Самки некоторых млекопитающих, подвергавшиеся до или в первые дни после рождения воздействию андрогенов, проявляют в зрелом возрасте нетрадиционное половое поведение. Большинство девочек, которые во внутриутробном периоде из-за ВГКН или прогестагеновой терапии матери подвергались маскулинизирующему воздействию, не испытывают проблем с половой самоидентификацией, хотя в детстве они могут предпочитать мужские игры.

Совершенствование методов лучевых, гормональных, молекулярных и хирургических исследований должно способствовать более быстрой, точной и надежной диагностике и лечению гермафродитизма в детском возрасте. Считалось, что преобразовать наружные половые органы в женские, особенно при наличии влагалища, легче, чем сформировать полноценный мужской половой член. Поэтому новорожденных с гермафродитизмом раньше всегда относили к женскому полу. В настоящее время такой подход вызывает большие сомнения. Плохо функционирующие женские наружные половые органы ничуть не лучше плохо функционирующего полового члена. Кроме того, половая ориентация в гораздо большей степени зависит от нейрогормональных и социальных факторов, чем от строения наружных половых органов. Такая точка зрения подтверждается случаем, в котором мальчик с набором хромосом XY из-за случайной травмы лишился полового члена и в дальнейшем воспитывался как девочка. В период полового развития он превратился в мужчину и продолжал успешно жить таковым.

Не меньшие разногласия существуют относительно сроков, в которые следует проводить хирургическую коррекцию наружных половых органов. Если нет угрозы физическому или психическому здоровью ребенка, то реконструктивные операции и гонадэктомию лучше отложить до того времени, когда ребенку можно будет объяснить ситуацию и он сам сможет участвовать в принятии решений. Необходимы длительные проспективные и ретроспективные исследования и наблюдения, охватывающие достаточно большое число больных, чтобы оценить анатомические, психологические, социальные и функциональные аспекты гермафродитизма.

Педиатры и детские эндокринологи вместе с другими специалистами должны постоянно наблюдать за больным, пока он не достигнет зрелого возраста, и оказывать постоянную помощь не только ему, но и членам его семьи. Кроме того, существуют специальные группы поддержки таких больных и их семей.

ЛИТЕРАТУРА

- Affara N. A., Chalmers I. J., Ferguson-Smith M. A.* Analysis of the SRY gene in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 785.
- Alo N., Moisan A. M., Ward L. et al.* A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians Evaluation of gonadal function after puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1968–74.
- Battiloro E., Angeletti B., Tozzi M. C. et al.* A novel double nucleotide substitution in the HMG box of the SRY gene associated with Swyer syndrome. *Hum Genet* 1997; 100: 585–7.
- Bell D. M., Leung K. K., Wheatley S. C. et al.* SOX9 directly regulates the type-II collagen gene. *Nat Genet* 1997; 16: 174.
- Bose H. S., Pescovitz O. H., Miller W. L.* Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia due to a homozygous frameshift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1511.
- Brinkmann A. O.* Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 105–9.
- Cameron F. J., Montalto J., Byrt E. et al.* Gonadal dysgenesis: Associations between clinical features and sex of rearing. *Endocr J* 1997; 44: 95.
- Canto P., Vilchis F., Chavez B. et al.* Mutations of the 5 α -reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5 α -reductase-2 deficiency. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 155.

- Castro-Magana M., Angulo M., Uy J.* Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J Med* 1993; 328: 1297.
- Chu J., Zhang R., Zhao Z. et al.* Male fertility is compatible with an Arg840 Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 347–51.
- Conte F. A., Grumbach M. M., Ito Y. et al.* A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450_{arom}). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1287.
- Creighton S., Minto C.* Managing intersex. *BMJ* 2001; 323: 1264–5.
- Daaboul J., Frader J.* Ethics and the management of the patient with intersex: A middle way. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1575–83.
- Damiani D., Fellous M., McElreavey K. et al.* True hermaphroditism: Clinical aspects and molecular studies in 16 cases. *Eur J Endocr* 1997; 136: 201.
- Diamond M., Sigmundson K.* Sex reassignment at birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 298.
- Frade Costa E. M., Bilhannho Mendonca B., Inacio M. et al.* Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: New perspectives on vaginal dilation. *Fertil Steril* 1997; 67: 229.
- Geissler W. M., Davis D. L., Wu L. et al.* Male pseudohermaphroditism caused by mutation of testicular 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet* 1994; 7: 34.
- Ghahremani M., Chan C. B., Bistrizter T. et al.* A novel mutation H373Y in the Wilms tumor suppressor gene, WT1, associated with Denys-Drash syndrome. *Hum Hered* 1996; 46: 336.
- Gul D.* Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11)(p12p14). *Am J Med Genet* 2002; 107: 70–1.
- Hiort O., Sinnecker G. H. G., Holterbus P. M. et al.* Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: Investigation of single-case families. *J Pediatr* 1998; 132: 939.
- Hochberg Z., Chayer R., Reiss N. et al.* Clinical, biochemical and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5 α -reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2821.
- Holterbus P. M., Bruggenwirth H. T., Hiort O. et al.* Mosaicism due to a somatic mutation of the androgen receptor gene determines phenotype in androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3584.
- Imbeaud S., Bekville C., Messika-Zeitoun L. et al.* A 27 base-pair deletion of the anti-müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1269.
- Kremer H., Karaaj R., Toledo S. P. A. et al.* Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet* 1995; 9: 160.
- Krob G., Braun A., Kuhnle U.* True hermaphroditism: Geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 2.
- McPherson E. W., Clemens M. M., Gibbons R. J. et al.* X-linked α -thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: A new kindred with severe genital anomalies and mild hematologic expression. *Am J Med Genet* 1995; 55: 302.
- Mebarki F., Sanchez R., Rheaumes E. et al.* Non-salt-losing male pseudohermaphroditism due to the novel homozygous N100S mutation in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2127.
- Mendonca B. B., Inacio M., Costa E. M. F. et al.* Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Medicine* 1996; 75: 64.
- Mendonca B. B., Leite M. V., DeCastro M. et al.* Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous mutation of the GR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1805–9.
- Moisan A. M., Ricketts M. L., Tardy V. et al.* New insight into the molecular basis of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: Identification of eight mutations in the HSD3 gene in eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty five mutant enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4410–25.
- Mongan N. P., Jaaskelainen J., Green K. et al.* Two de novo mutations in the AR gene cause the complete androgen insensitivity syndrome in a pair of monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1057–61.
- Monno S., Mizushima Y., Toyoda N. et al.* A new variant of the cytochrome P450c17 (CYP17) gene mutation in three patients with 17 α -hydroxylase deficiency. *Ann Hum Genet* 1997; 61: 275.
- Monshima A., Grumbach M. M., Simpson E. R. et al.* Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689.
- Mueller R. F.* The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 471.
- Mullis P. E., Yoshimura N., Kuhlmann B. et al.* Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450_{arom} gene: Impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1739.
- Quigley C. A., French F. S.* Androgen insensitivity syndromes. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 342.
- Reardon W., Gibbons R. J., Winter R. M. et al.* Male pseudohermaphroditism in sibs with the α -thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 285.

- Saenger P.* New developments in congenital lipoid adrenal hyperplasia and steroidogenic acute regulatory protein. *Pediatr Chn North Am* 1997; 44: 397.
- Sarafoglou K., Ostrer H.* Clinical Review 111 — Familial sex reversal: A review *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 483–93.
- Simnecker G. H. G., Hiroi O., Nitsche E. M.* Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 7.
- Smith E. P., Boyd J., Frank G. R.* et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056.
- Tajima T., Fujieda K., Kouda N.* et al. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46 XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3820–5.
- Warne G. L., Zajac J. D., MacLean H. E.* Androgen insensitivity syndrome in the era of molecular genetics and the Internet: A point of view. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 3.
- Weidemann W., Peters B., Romalo G.* et al. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1173.
- White P. C., Speiser P. W.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.

Раздел 6

Сахарный диабет у детей

*Рамин Алемзаде (Ramin Alemzadeh),
Дэвид Уэйтт (David Wyatt)*

Глава 179

Сахарный диабет

179.1. ВВЕДЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Сахарный диабет представляет собой распространенное хроническое нарушение обмена веществ, наиболее характерным проявлением которого является гипергликемия. Различают две основные формы сахарного диабета: сахарный диабет типа 1 (СД 1), обусловленный недостаточной секрецией инсулина вследствие повреждения β -клеток поджелудочной железы, и сахарный диабет типа 2 (СД 2), обусловленный резистентностью скелетных мышц, печени и жировой ткани к инсулину с той или иной степенью нарушения функции β -клеток. СД 1 — самая частая эндокринно-метаболическая патология детского и юношеского возраста, име-

ющая тяжелые физические и психологические последствия. Больным приходится придерживаться строжайшего режима инсулинотерапии, постоянно следить за уровнем глюкозы в крови и уделять особое внимание диете. Причины заболеваемости и смертности при СД 1 включают острые нарушения обмена веществ и поздние, проявляющиеся обычно в зрелом возрасте осложнения, связанные с поражением мелких и крупных сосудов. К ним относятся ретинопатия, нефропатия, невропатия, ИБС и закупорка артерий, приводящая к гангрене конечностей. Острые клинические симптомы обусловлены гипoinsулинемическим гипергликемическим кетоацидозом. В патогенезе СД 1 важнейшую роль играют аутоиммунные механизмы, а в патогенезе его поздних осложнений — метаболические нарушения (гипергликемия).

Сахарный диабет — это не одна нозологическая форма, а гетерогенная группа расстройств с разной генетической основой и разными этиологическими и патофизиологическими механизмами нарушения

толерантности к глюкозе. Классификация сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе приведена в таблице 179.1. Помимо основных форм заболевания выделяют вторичный сахарный диабет и несколько вариантов нарушения толерантности к углеводам.

Таблица 179.1

Причины сахарного диабета

СД 1* (деструкция β -клеток, приводящая, как правило, к абсолютной недостаточности инсулина)
Аутоиммунный
Идиопатический
СД 2* (с преобладанием либо инсулинорезистентности, либо нарушения секреции инсулина)
Особые типы сахарного диабета
<i>Генетические дефекты функции β-клеток</i>
Дефект гена HNF-1 α на хромосоме 12 (прежнее название MODY-3)
Дефект гена глюкокиназы на хромосоме 7 (прежнее название MODY-2)
Дефект гена HNF-4 α на хромосоме 20 (прежнее название MODY-1)
Мутации мтДНК
Прочие
<i>Генетические дефекты действия инсулина</i>
Инсулинорезистентность типа А
Лепречаунизм
Синдром Рабсона–Менденхолла
Липоатрофический сахарный диабет
Прочие
<i>Поражения экзокринной ткани поджелудочной железы</i>
Панкреатит
Травма, панкреатэктомия
Опухоли
Муковисцидоз
Гемохроматоз
Фиброзно-калькулезная панкреопатия
Резекция поджелудочной железы
Прочие
<i>Эндокринные заболевания</i>
Акромегалия
Синдром и болезнь Кушинга
Глюкагонома
Феохромоцитома
Гипертиреоз
Соматостатинома
Альдостерома
Прочие

<i>Лекарственные и химические вещества</i>
Вакор
Пентамидин
Никотиновая кислота
Глюкокортикоиды
Тиреоидные гормоны
Диазоксид
β -адреностимуляторы
Тиазиды
Дилантин
β -интерферон
Прочие: циклоспорин, такролимус
<i>Инфекции</i>
Врожденная краснуха
ЦМВ
Прочие: гемолитико-уремический синдром
<i>Редкие формы иммунного сахарного диабета</i>
Синдром мышечной скованности
ЦМВ
Прочие
<i>Другие генетические синдромы, которым может сопутствовать сахарный диабет</i>
Синдром Дауна
Синдром Клайнфелтера
Синдром Тернера
Синдром Вольфрама
Атаксия при наследственном авитаминозе Е
Хорея Гентингтона
Синдром Лоренса–Муна–Бидля
Атрофическая миотония
Порфирия
Синдром Прадера–Вилли
Прочие
Сахарный диабет беременных
Неонатальный сахарный диабет
Транзиторный — без рецидива
Транзиторный — рецидивирующий в возрасте 7–20 лет
Постоянный

* При любой форме сахарного диабета на определенной стадии заболевания может возникнуть потребность в инсулине. Поэтому само по себе применение инсулина не является основой классификации сахарного диабета.

Сахарный диабет типа 1. СД 1 (раньше называвшийся инсулинзависимым или ювенильным сахарным диабетом) характеризуется снижением или полным отсутствием секреции эндогенного инсулина и зависимостью больных от экзогенного

гормона, который предотвращает развитие кетоацидоза — острого и опасного для жизни осложнения. До возникновения диабетического кетоацидоза потребность в экзогенном инсулине выражена менее остро. Заболевание, как правило, возникает в детстве, преимущественно в 7–15 лет, но может начинаться в любом возрасте. Оно характеризуется аутоиммунной деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы. В его патогенезе важную роль играют не только генетическая предрасположенность, но и факторы внешней среды. Предрасположенность к СД 1 контролируется генами класса II МНС, которые кодируют HLA. В развитии заболевания принимают также участие аутоантитела к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA или ICA512), к инсулину (IAA или IA2) и к глутаматдекарбоксилазе (GADA или GAD65). СД 1 могут сопутствовать и другие аутоиммунные заболевания: хронический лимфоцитарный тиреоидит, глютеновая энтеропатия, рассеянный склероз и первичная надпочечниковая недостаточность. В некоторых случаях в основе СД 1 лежит неаутоиммунная деструкция β -клеток. Этот подтип СД 1 встречается у больных африканского или азиатского происхождения и не обусловлен такими известными факторами, как некоторые яды или химические соединения, дефекты митохондриальных генов, панкреатэктомия или ионизирующая радиация. Болезнь может проявиться кетоацидозом, но характеризуется длительными периодами ремиссии и разной зависимостью от инсулина подобно тому, что наблюдается при СД 2.

Сахарный диабет типа 2. У детей и подростков с этим типом сахарного диабета обычно имеется ожирение, но они, как правило, не нуждаются в инсулине и кетоз у них развивается редко. Кетоз может развиваться во время инфекционных заболеваний и других стрессов, что требует введения экзогенного инсулина. К этой категории относится наиболее распространенная среди взрослых форма сахарного диабета, для которой характерна инсулинорезистентность, а зачастую и прогрессирующее нарушение секреции инсулина. Такой тип сахарного диабета раньше называли сахарным диабетом взрослых, инсулиннезависимым сахарным диабетом или диабетом взрослых у детей.

СД 2 обычно развивается более скрыто, чем СД 1. Если при СД 1 диагноз устанавливается при наличии явных симптомов заболевания, то поводом для обращения к врачу при СД 2 у детей часто

служит прибавка массы тела и утомляемость и/или случайное обнаружение глюкозурии. В анамнезе таких больных редко обнаруживают полиурию и полидипсию. По данным многих диабетологических центров, распространенность СД 2 у детей в последнее время возросла более чем в 10 раз. Отчасти это связано с эпидемией детского ожирения. На долю этого типа сахарного диабета в педиатрической практике приходится до 30% новых случаев заболевания, особенно среди страдающих ожирением детей афроамериканского и мексиканского происхождения. У многих больных с СД 2 признаком инсулинорезистентности является *acanthosis nigricans* (темная пигментация кожных складок и стигматических поверхностей), к моменту установления диагноза отмечается относительная гиперинсулинемия (см. т. 3, гл. 362). Однако при одинаковом уровне глюкозы в крови содержание инсулина в плазме больных существенно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, массы тела и пола, что свидетельствует о недостаточности секреции гормона. В некоторых случаях так развивается и СД 1.

У ряда детей с СД 2 в семейном анамнезе отмечается доминантно наследуемое нарушение толерантности к глюкозе. Эта разновидность болезни носит название *диабета взрослого типа у детей* (MODY — maturity-onset diabetes of the young) и может требовать лечения инсулином. При MODY отсутствует явная аутоиммунная деструкция β -клеток и не обнаруживается ассоциаций с HLA. В основе этой разновидности сахарного диабета лежат мутации гена, кодирующего гексокиназу (глюкокиназу) в β -клетках поджелудочной железы и печени, или генов, кодирующих ядерные факторы транскрипции в гепатоцитах (HNF-4 α или HNF-1 α). Причиной других форм СД 2 может быть дефект гена, кодирующего транспортер глюкозы в β -клетках поджелудочной железы (GLUT-2). К генетическим нарушениям при СД 2 относятся также дефекты генов, кодирующих гликогенсинтазу, инсулиновые рецепторы, RAD (ассоциированный с диабетом протоонкоген семейства RAS) и, возможно, аполипопротеид С-III.

Другие типы вторичного сахарного диабета. Эта группа заболеваний включает сахарный диабет, развившийся вследствие патологии экзокринной части поджелудочной железы (например, при муковисцидозе), поражения других эндокринных желез (например, при синдроме Кушинга) и отравления некоторыми лекарственными вещества-

ми или ядами (например, средством от грызунов «Вакор»). Сюда относятся также некоторые генетические синдромы, при которых имеются дефекты инсулинового рецептора. Эти формы сахарного диабета не ассоциированы с HLA, клеточными или гуморальными аутоиммунными реакциями против островковых клеток.

Современные критерии диагностики сахарного диабета отражены в табл. 179.2. Следует подчеркнуть, что общепринятым критерием является уровень глюкозы в крови натощак, превышающий 126 мг% (7,0 мМ).

Таблица 179.2

Критерии диагностики нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета

Нарушение толерантности к глюкозе	Сахарный диабет
Уровень глюкозы в плазме натощак 110–125 мг% (6,1–7,0 ммоль/л) Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после начала перорального теста на толерантность к глюкозе < 200 мг% (11,1 ммоль/л), но ≤ 140 мг%	Симптомы* сахарного диабета плюс случайные подъемы уровня глюкозы в плазме ≥ 200 мг% (11,1 ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 126 мг% (7,0 ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после начала перорального теста на толерантность к глюкозе ≥ 200 мг%

* Симптомы включают полиурию, полидипсию и необъяснимую потерю массы тела с глюкозурией и кетонурией.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999; 20 (Suppl. 1): S5.

Нарушение толерантности к глюкозе. Термином «*нарушение толерантности к глюкозе*» обозначают промежуточное состояние между нормальным обменом глюкозы и сахарным диабетом. Верхней границей нормы считают концентрацию глюкозы натощак, равную 109 мг% (6,1 ммоль/л). Этот показатель приближается к тому уровню, при котором исчезает острая фаза секреции инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы и возрастает риск микро- и макрососудистых осложнений.

У многих больных с нарушенной толерантностью к глюкозе сохраняется нормальный уровень глюкозы в крови (эугликемия) и нормальный (или почти нормальный) уровень гликозилированного гемоглобина. Гипергликемия часто выявляется только при стандартном пероральном тесте на толерантность к глюкозе.

В отсутствие беременности нарушение толерантности к глюкозе не означает болезни, а служит лишь фактором риска будущего диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Это может наблюдаться на определенной стадии развития любой патологии из перечисленных в табл. 179.1. Нарушение толерантности к глюкозе — одно из проявлений *синдрома множественных метаболических нарушений* (называемого также синдромом X или метаболическим синдромом), который включает инсулинорезистентность, компенсаторную гиперинсулинемию, ожирение (особенно абдоминальное или висцеральное), дислиппротеидемию с высоким уровнем триглицеридов и/или ЛПНП и артериальную гипертензию. Инсулинорезистентность — непосредственный фактор патогенеза СД 2, а нарушение толерантности к глюкозе является фактором риска СД 2 лишь в той мере, в какой она отражает инсулинорезистентность. Критерии диагностики нарушения толерантности глюкозы приведены в табл. 179.2.

179.2. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1 (ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУННЫМИ МЕХАНИЗМАМИ)

Эпидемиология: генетика и факторы окружающей среды

В отдельных регионах мира распространенность СД 1 быстро увеличивается с тенденцией к снижению возраста заболевания. Частота этого заболевания резко различается среди разных этнических групп. Общая его распространенность среди лиц одного и того же возраста колеблется от 0,7:100 000 в год в г. Карачи (Пакистан) до около 40:100 000 в год в Финляндии (рис. 179.1). Установлены более чем 400-кратные вариации частоты СД 1 среди 100 проанализированных популяций. Частота аутоиммунного сахарного диабета возрастает и в тех странах, где раньше он встречался редко. Например, в Таиланде его частота, в 1984–1985 гг. составлявшая 0,2:100 000, за 10 лет повысилась до 1,65:100 000. Согласно расчетам, общая частота СД 1 в мире к 2010 г. будет на 40% выше, чем в 1997 г.

Данные диабетологических центров западной Европы свидетельствуют о том, что ежегодный

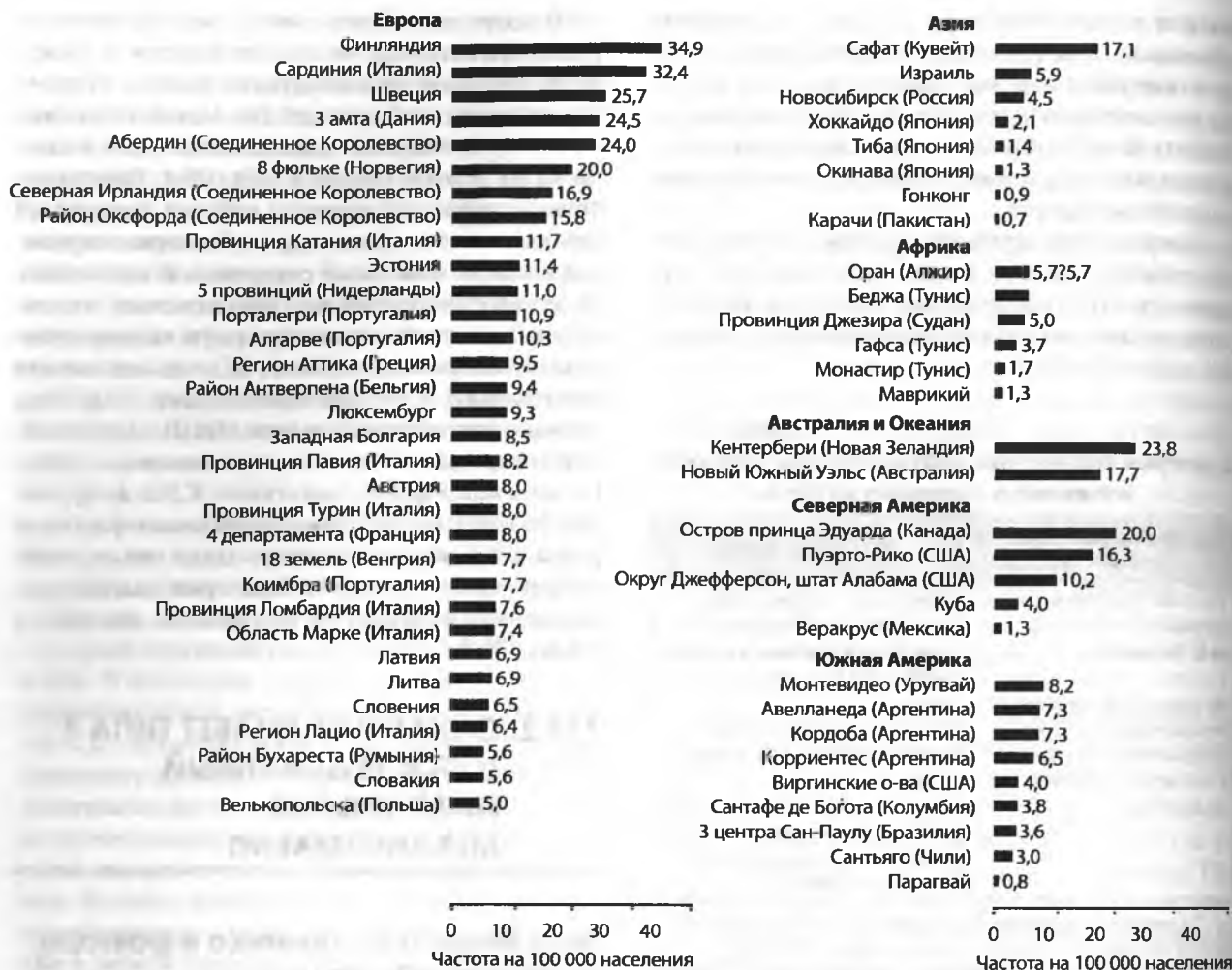


Рис. 179.1. Распространенность сахарного диабета типа 1 в разных регионах и странах (LaPorte R. A. et al. The DiaMond Project. Pract Diabetes Int 1995; 12: 93)

прирост частоты заболеваемости СД 1 составляет 3–4%, но в некоторых странах Центральной и Восточной Европы этот прирост значительно больше. В возрастных группах 0–4, 5–9 и 10–14 лет скорость роста заболеваемости СД 1 составляет соответственно 6,3, 3,1 и 2,4% в год. В США СД 1 среди детей школьного возраста встречается с частотой 1,9:1000. Среди детей в возрасте 5 лет его распространенность составляет 1:1430, а в возрасте 16 лет — уже 1:360. Среди афроамериканцев СД 1 встречается в 1,5–3 раза реже, чем среди белого населения США. В этой стране ежегодно регистрируется около 14,9 новых случаев заболевания на 100 000 детского населения. Девочки и мальчики

заболевают с примерно равной частотой, причем четкой зависимости заболеваемости от социально-экономического положения детей не существует. Пики заболеваемости приходятся на две возрастные группы: 5–7 лет и возраст полового развития. Первый пик может быть связан с увеличением частоты инфекционных заболеваний при поступлении в школу, а второй может соответствовать пубертатному ускорению роста под влиянием половых стероидов и ГР, которые противодействуют эффекту инсулина. Однако эти причинно-следственные связи остаются недоказанными, и все большее число больных выявляется и в возрасте 1–2 лет.

Гены

Гены определяют как предрасположенность к СД 1, так и защиту от этого заболевания. Хотя выявлено немало хромосомных локусов, ассоциированных с этими эффектами, роль конкретных генов еще предстоит установить. Наследование СД 1 не подчиняется известным законам. Наиболее важный генный локус, который включает так называемые гены инсулинзависимого сахарного диабета (*IDDM1*), локализован на хромосоме 6p21 в области комплекса HLA класса II. Эти гены на 60% определяют предрасположенность к СД 1. Риск заболевания связан с носительством не только HLA-DR3 и HLA-DR4, но и определенных α - и β -цепей DQ. При наследовании HLA-DR3 или HLA-DR4 относительный риск заболевания увеличивается в 2–3 раза, а при одновременном наследовании тех и других — в 7–10 раз. Анализ полиморфизма ДНК после ее расщепления специфическими рестрикционными эндонуклеазами выявил дополнительные различия в области HLA-DR между больными и здоровыми лицами независимо от наличия у них маркеров DR3 и/или DR4. Таким образом, восприимчивость к СД 1 зависит от пока неизвестных генов, расположенных в этом локусе.

По меньшей мере, одним из главных генов восприимчивости у лиц белой расы может быть ген *DQB1*. У гомозигот с отсутствием остатков аспарагиновой кислоты в положении 57 β -цепей HLA-DQ (nonAsp/nonAsp) относительный риск заболевания возрастает примерно в 100 раз. У гетерозигот с отсутствием остатка Asp₅₇ только в одной β -цепи (nonAsp/Asp) вероятность развития СД 1 гораздо меньше и лишь незначительно отличается от вероятности его развития у гомозигот Asp/Asp по β -цепям HLA-DQ. Таким образом, присутствие кодона аспарагиновой кислоты в одном или обоих аллелях гена *DQB* защищает от развития аутоиммунного сахарного диабета. Действительно, частота заболевания СД 1 в любой данной популяции пропорциональна встречаемости аллелей nonAsp в ней. Кроме того, наличие аргинина в положении 52 β -цепи HLA-DQ значительно повышает предрасположенность к СД 1. Asp₅₇ и Arg₅₂ в β -цепи HLA-DQ снижают способность этой молекулы представлять антигены Т-хелперам и тем самым препятствуют активации аутоиммунного каскада. Отличие аутоиммунного сахарного диабета от других аутоиммунных заболеваний заклю-

чается в том, что носительство некоторых гаплотипов HLA не только предрасполагает к болезни, но и оказывает значительное защитное действие. Если аллели HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0401, HLA-DQB1*0302 и HLA-DQA1*0301 повышают риск СД 1, то другие аллели (HLA-DRB1*0403, HLA-DQB1*0602 и HLA-DQA1*0102) обнаруживают отрицательную связь с этим заболеванием и, по-видимому, определяют резистентность к нему. Значение генетических факторов в развитии данного заболевания подтверждается тем, что носителями защитного гаплотипа HLA-DR2 являются 20% жителей Европы и США, а среди больных детей носительство HLA-DR2 (DQB1*0602) выявляется менее чем у 1%.

СД 1 — гетерогенное и полигенное заболевание. Кроме упомянутых генов еще около 20 локусов, расположенных вне комплекса HLA, вносят свой вклад в предрасположенность к СД 1. Пока известна функция только двух из этих локусов. С полиморфным участком хромосомы 11p5.5, содержащим короткие аллели с варьирующим числом tandemных микросателлитных повторов (VNTR) класса I (локус *IDDM2*), связан повышенный риск этого заболевания, тогда как присутствие более длинных аллелей класса III определяет доминантный защитный эффект. Вклад этого локуса в предрасположенность к СД 1 составляет примерно 10%. Другой ассоциированный с СД 1 локус, *IDDM12*, расположен на хромосоме 2q33 вблизи генов, кодирующих белок CTLA-4 (активирующий цитотоксические Т-лимфоциты) и CD28. Исследования итальянских и испанских семей показали, что дети с СД 1 преимущественно наследуют полиморфизм гена *CTLA4* (замена А → G в положении 49 экзона 1), называемый G-аллелем.

Развитие СД 1 зависит не только от наследования определенных генов. Например, HLA-DR3 или HLA-DR4 присутствуют примерно у 50% общего населения, а гомозиготы nonAsp/nonAsp составляют около 20% белых жителей США без диабета. Однако риск СД 1 для этих людей в 10 раз меньше, чем у sibсов, имеющих идентичный с пробандом гаплотип HLA. Даже для тех sibсов, у которых имеется только один общий с больным гаплотип HLA, риск заболевания в 6–10 раз выше, чем в популяции. Кроме того, примерно 10% больных не являются носителями ни HLA-DR3, ни HLA-DR4, хотя у большинства больных белой расы все же отсутствует по крайней мере один Asp₅₇ в β -цепи

DQ. Конкордантность по СД 1 среди однояйцовых близнецов составляет всего 30–50%, что свидетельствует о роли факторов внешней среды или других генетических факторов (например, постнатальная селекция в тимусе аутореактивных клонов Т-лимфоцитов). Таким образом, однояйцовые близнецы не идентичны по репертуару рецепторов Т-лимфоцитов.

У афроамериканцев СД 1 ассоциируется с теми же генами HLA, что и у белых людей. Для сибсов с обоими общими с больным гаплотипами HLA-D риск заболевания составляет 12–20%, при одном общем гаплотипе — 5–7%, а в отсутствие общих с больным гаплотипов — всего 1–2%. Среди белого населения общий риск для сибсов составляет 6%, если пробанд моложе 10 лет, и 3%, если возраст пробанда к моменту установления диагноза превышает 10 лет. Риск для потомства больных диабетом родителей равен 2–5% (более высокий, если болен отец). Для афроамериканцев этот риск в 1,5–2 раза ниже.

Факторы окружающей среды

Предполагается, что различия в частоте СД 1 между разными этническими группами в определенной степени зависят от распространенности среди них инфекционных заболеваний и действия химических, сезонных и географических факторов. Однако какие-либо конкретные факторы внешней среды, которые оказывают преимущественное влияние на развитие СД 1, пока неизвестны. Среди таких факторов особое внимание уделяется вирусным инфекциям, диете грудных детей и химическим соединениям.

Вирусные инфекции и вакцинация. Этиологическая роль вирусной инфекции при СД 1 остается недоказанной, но вирусы Коксаки В3 и В4, ЦМВ, вирусы эпидемического паротита и краснухи способны поражать β-клетки. Сахарный диабет развивается у 10–12% детей с врожденной краснухой, а почти у 40% из них нарушается толерантность к глюкозе. При индуцированной краснухой диабете также прослеживается ассоциация с HLA-D3 и/или HLA-D4 и развиваются аутоиммунные реакции против антигенов β-клеток. Четкой связи между сроками вакцинации детей и риском СД 1 не установлено.

Сезонные факторы. В частоте возникновения СД 1 отмечают сезонные и климатические колебания. Как в Северном, так и в Южном полушарии

новые случаи заболевания чаще диагностируются осенью и зимой. Сезонные колебания особенно заметны в юношеском возрасте. Попытки связать климатические колебания с частотой эпидемического паротита и других вирусных инфекций оказались безуспешными.

Питание. У животных с предрасположенностью к инсулинзависимому сахарному диабету коровье молоко способствует его развитию. Не исключено, что это обусловлено сходством 17-членного пептида бычьего сывороточного альбумина с островковым антигеном 69 (молекулярная мимикрия). Хотя между кормлением новорожденных коровьим молоком и частотой СД 1 у детей в разных странах существует строгая зависимость, роль этого продукта в патогенезе заболевания вызывает сомнения. На развитие сахарного диабета влияют и N-нитрозосоединения, образующиеся в процессе метаболизма нитратов, попадающих в организм с овощами и мясом, однако их значение как важных факторов риска в патогенезе диабета также оспаривается.

Химические вещества. Такие вещества, как аллоксан, стрептозотцин, пентамидин, оказывают непосредственное токсическое действие на β-клетки, вызывая сахарный диабет у животных и человека. У животных с предрасположенностью к СД 1 многократное введение субдиабетогенных доз стрептозотцина вызывает повреждение β-клеток с последующим их иммунным разрушением. Это подтверждает роль повреждения β-клеток в качестве пускового механизма аутоиммунной атаки. Имеются сообщения о том, что отравление средством от грызунов «Вакором» также индуцирует аутоиммунное разрушение β-клеток.

Современные представления о причинах СД 1 отражены на рис. 179.2. Эта патология рассматривается как аутоиммунное заболевание с генетическим компонентом, наследуемым с антигенами системы HLA; агент, инициирующий аутоиммунную деструкцию β-клеток, пока не установлен. Скорость снижения секреции инсулина различна, но клинические проявления заболевания возникают после уменьшения секреции примерно на 80%. У подростков и в зрелом возрасте этот процесс может затягиваться на месяцы и годы, но у маленьких детей он продолжается обычно всего несколько недель. Об активном разрушении β-клеток в детские годы свидетельствуют более высокие титры аутоантител к инсулину и островковым клеткам, которые служат показателем развивающегося диабета.

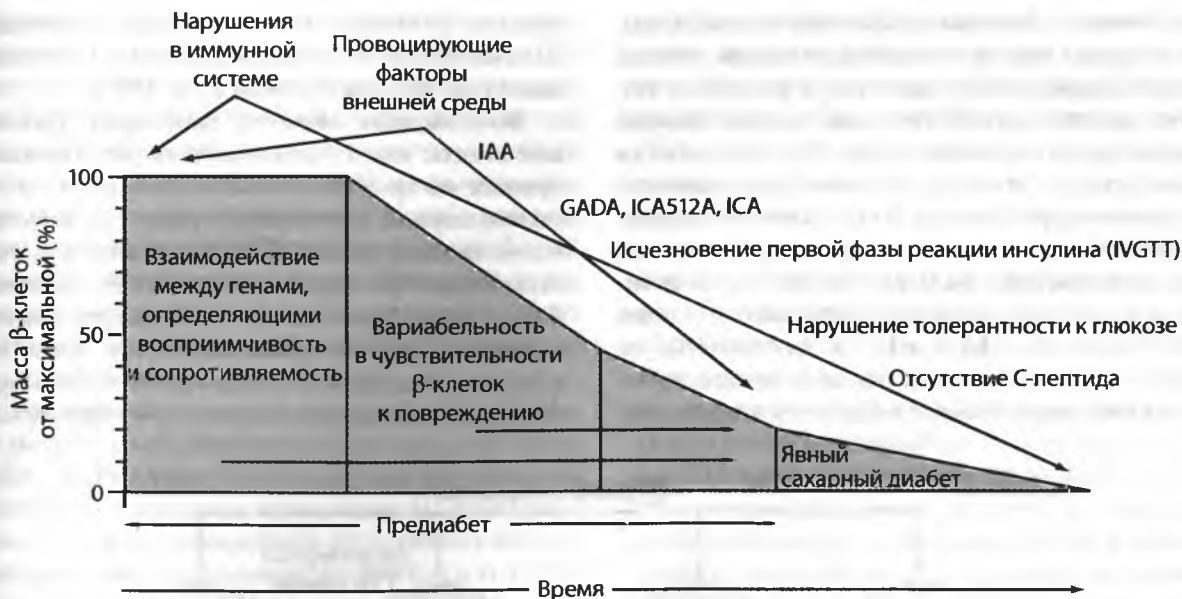


Рис. 179.2. Схема патогенеза и динамики развития СД 1 (Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001; 358: 221–9):

IVGTT — внутривенный тест на толерантность к глюкозе; GADA — антитела к глутаматдекарбоксилазе; IAA — антитела к инсулину; ICA — антитела к островковым клеткам

Факторы окружающей среды скорее модифицируют темпы развития болезни, чем являются ее непосредственной причиной. К ним относятся инфекционные агенты, факторы питания, токсины, а также санитарные условия, доступность медицинской помощи и вакцинация. Частые инфекции на первом году жизни могут не только повышать, но и снижать риск развития СД 1. Повышенный риск, связанный с инфекциями, можно снизить путем тщательного ухода за детьми в яслях и других дошкольных учреждениях, поскольку инфекции в этом возрасте особенно сильно сказываются на становлении иммунной системы. Влияние факторов внешней среды на разных стадиях развития заболевания зависит от времени воздействия и состояния ребенка.

Патогенез

Аутоиммунное повреждение

Генетическая предрасположенность и действие факторов внешней среды приводят к инициации аутоиммунного процесса, направленного против островков поджелудочной железы. Считается, что только достаточно длительная и направленная против разных белков-антигенов (расширение спектра

эпитопов) аутоиммунная атака может преодолеть защитные механизмы. Аутоиммунная агрессия против панкреатических островков постепенно разрушает β-клетки, и они все больше теряют способность секретировать инсулин. Установлено, что СД 1 клинически проявляется после разрушения 80–90% островков. В начале заболевания они могут регенерировать, и, по-видимому, этим объясняется так называемый медовый месяц (временное уменьшение потребности в инсулине, связанное с улучшением функции β-клеток). У маленьких детей, особенно носителей гаплотипа DR3/DR4, почти полная деструкция β-клеток происходит в течение первых 3 лет после появления гипергликемии, тогда как у больных старшего возраста этот процесс затягивается до 10 лет. По всей вероятности, нарушение функции β-клеток при возникновении гипергликемии обусловлено не только их деструкцией, но и угнетением секреции инсулина под действием цитокинов. Это необходимо учитывать, поскольку лечебные мероприятия в начале заболевания могут способствовать сохранению функции β-клеток. После начала аутоиммунного процесса деструкция островковых клеток протекает с разной скоростью. У одних больных она быстро приводит к клиническому проявлению СД 1, у других она не

прогрессирует. Важным показателем скорости процесса служит спектр антигенов/эпитопов, против которых направлена аутоиммунная реакция: у тех, у кого имеются аутоантитела одного вида, болезнь прогрессирует медленно, тогда как при наличии аутоантител ко многим антигенам она чаще всего прогрессирует быстро. В большинстве случаев ко времени проявления клинических признаков сахарного диабета у больных присутствуют антитела к различным антигенам островковых клеток (GAD65, ICA512/IA-2 и IAA). Аутоиммунную реакцию против β -клеток поджелудочной железы принято разделять на 4 фазы: 1) воздействие

внешних факторов, 2) стимуляция (примирование) Т-лимфоцитов, 3) дифференцировка Т-лимфоцитов; 4) деструкция β -клеток (рис. 179.3).

Воздействие внешних факторов. Патогенные агенты могут провоцировать аутоиммунный процесс по трем механизмам. Во-первых, за счет молекулярной мимикрии — сходства вирусных и собственных белков β -клеток (например, сходства белка РС2 вируса Коксаки с глутаматдекарбоксилазой-65, капсидного белка вируса краснухи с белком (52 кДа) островковых клеток, белка ЦМВ с белком (38 кДа) островковых клеток). Во-вторых, белки, выходящие из β -клеток при воспалительной

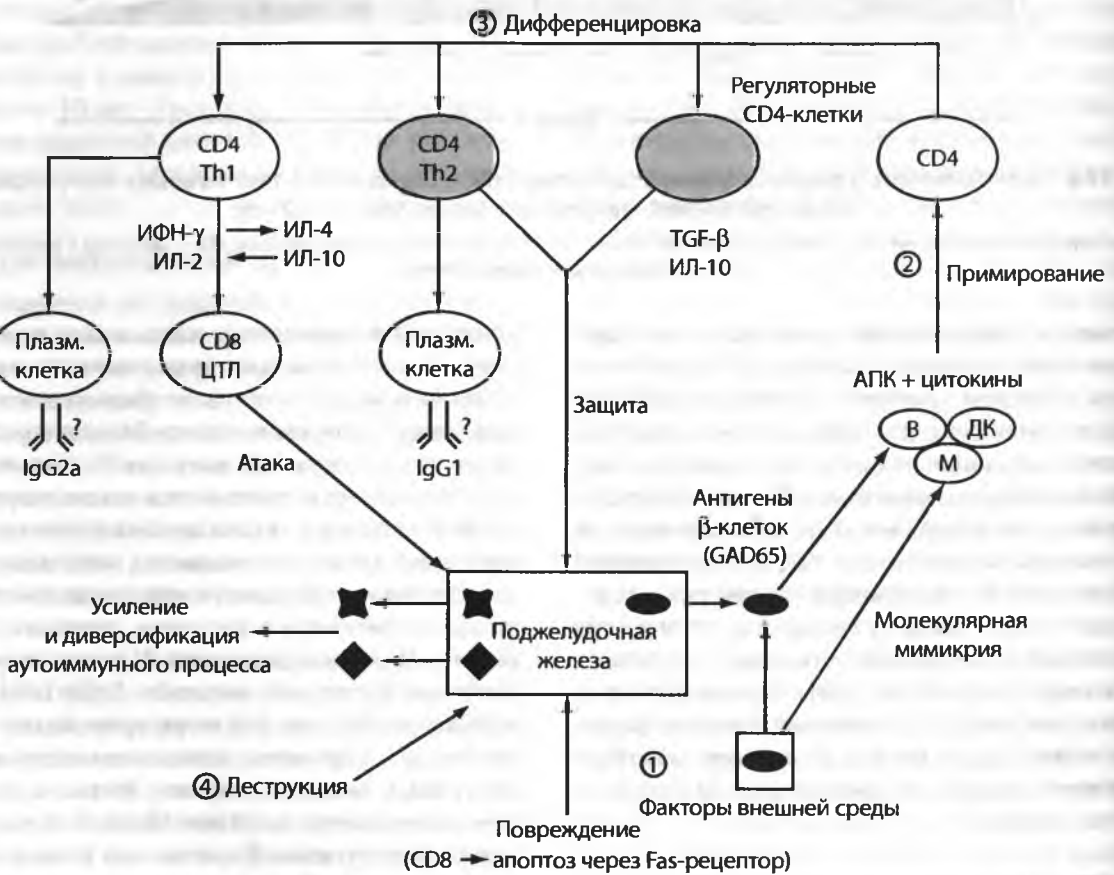


Рис. 179.3. Схема аутоиммунной реакции против β -клеток поджелудочной железы. Повреждение β -клеток приводит к высвобождению их антигенов (GAD65), которые захватываются АПК и эпитопы которых представляются CD4 Т-клеткам. Дифференцировка аутореактивных Т-клеток в диабетогенные Th1-, Th2-клетки или антигенспецифические регуляторные Т-клетки определяется характером и стадией активации АПК, а также цитокиновым окружением, в котором происходит примирование CD4 Т-клеток. Преимущественная дифференцировка Т-лимфоцитов в Th1-клетки приводит к образованию цитотоксических CD8 Т-клеток, которые атакуют панкреатические β -клетки, приводя к высвобождению большого количества их антигенов, расширению эпитопов и деструкции островков Лангерганса (Casares S., Brumeanu T. D. Insights into the pathogenesis of type 1 diabetes: A hint for novel immunospecific therapies. Curr Molec Med 2000; 1: 357-78):

В — В-лимфоцит; ДК — дендритная клетка; М — макрофаг; ЦТЛ — цитотоксический лимфоцит; TGF- β — фактор роста опухолей- β

реакции (вследствие острой инфекции или воздействия цитокинов), могут поглощаться АПК, которые затем представляют собственные пептиды Т-лимфоцитам. В-третьих, секретлируемые при вирусной инфекции цитокины могут усиливать экспрессию на поверхности АПК костимулирующих и HLA-молекул, увеличивая способность этих клеток представлять собственные пептиды Т-лимфоцитам в иммуногенной форме. Микробные и вирусные инфекции на ранних этапах жизни могут не только оказывать диабетогенное действие, но и препятствовать развитию СД 1.

Примирование Т-лимфоцитов. На первом этапе развития патологического процесса макрофаги и ДК представляют CD4 Тh-клеткам аутоантигены β -клеток в комплексе с молекулами HLA класса II (см. рис. 179.3). Макрофаги секретлируют ИЛ-12, который стимулирует секрецию ИФН- γ и ИЛ-2 D4 Т-лимфоцитами. ИФН- γ в свою очередь инициирует секрецию покоящимися макрофагами других цитокинов, в частности ИЛ-1 β , ФНО- α и свободных радикалов (NO, O₂), которые оказывают токсическое действие на β -клетки. Цитокины индуцируют миграцию цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Эти лимфоциты распознают специфические аутоантигены β -клеток в комплексе с молекулами HLA класса I и разрушают β -клетки, выделяя перфорин и гранзим и вызывая апоптоз, опосредованный через Fas-рецептор β -клеток.

Дифференцировка Т-лимфоцитов. При аутоиммунном сахарном диабете происходит поликлональная активация Т-лимфоцитов, взаимодействующих со многими антигенами β -клеток. У больных обнаруживаются Т-лимфоциты, реагирующие с глутаматдекарбоксилазой-65 (GAD65), проинсулином, фосфотириозинфосфатазой (ICA512/IA-2), белком теплового шока-60 и островковым антигеном-69 (ICA69). Самой ранней мишенью Т-лимфоцитов служит, по-видимому, GAD65. Поскольку этот антиген представляет собой внутриклеточный белок, для запуска аутоиммунного процесса необходимо повреждение β -клеток. Ассоциация СД 1 с HLA класса II доказывает патогенетическую роль CD4 Т-лимфоцитов, так как молекулы HLA класса II необходимы для «обучения» предшественников этих клеток в тимусе и для рестрикции их ответов. Существует тесная корреляция между антигенностью пептидов и их сродством к молекулам HLA класса II. Защитные в отношении СД 1 молекулы HLA класса II прочно связывают

собственные пептиды, и поэтому в тимусе происходит делеция предшественников Т-лимфоцитов, способных реагировать с ними. Напротив, гены предрасположенности к СД 1 кодируют молекулы HLA класса II, которые связывают собственные пептиды с низким сродством; в таких случаях аутореактивные Т-лимфоциты попадают из тимуса на периферию, иммунологическая толерантность к собственным пептидам не формируется. Т-лимфоциты дифференцируются в эффекторные Th1- и Th2-клетки. Th1-клетки защищают организм от внутриклеточных микробов и паразитов, опосредуют гиперчувствительность замедленного типа и реакцию острого отторжения трансплантата, тогда как Th2-клетки регулируют гуморальные иммунные ответы (продукцию IgE и IgG1), опосредуют аллергические реакции и защищают организм от органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как СД 1, рассеянный склероз, хронический лимфоцитарный тиреоидит и болезнь Крона. CD4 Th1-клетки секретлируют ИЛ-2 и ИФН- γ и способствуют развитию клеточных иммунных реакций, а Th2-клетки секретлируют ИЛ-4 и ИЛ-10 и способствуют гуморальным и противовоспалительным реакциям. Особая субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов, так называемые естественные киллеры (NK-клетки), также препятствует развитию сахарного диабета, выделяя ИЛ-4 и/или ИЛ-10. Антидиабетогенным эффектом обладают и регуляторные Th3-клетки (CD4), секретлирующие ФНО- β , который подавляет цитокины. Нарушение функций регуляторных Т-лимфоцитов может играть роль в патогенезе СД 1.

Деструкция β -клеток. Мононуклеарная инфильтрация островков поджелудочной железы (инсулит) и уменьшение количества инсулинпродуцирующих β -клеток считаются главным гистологическим признаком СД 1. В биоптатах поджелудочной железы детей с предиабетом и недавно начавшимся заболеванием постоянно находят уменьшение числа β -клеток, но инсулит выявляется лишь примерно в 50% случаев. Там, где он обнаруживается, инфильтрат состоит из CD8 и CD4 Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов с преобладанием CD8 Т-клеток. При воспалении на поверхности островковых клеток усиливается экспрессия молекул HLA класса I. Выраженность инсулита и уровень экспрессии этих молекул тем больше, чем выше гипергликемия и титр антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD65). На β -клетках

при воспалении появляется Fas-рецептор, а моноклеары инфильтрата экспрессируют Fas-лиганд. Взаимодействие этих молекул может вызывать избирательный апоптоз β -клеток, приводя к СД 1.

Прогноз и профилактика

Клиническому проявлению СД 1 предшествуют аутоиммунные процессы, и по их выраженности можно прогнозировать развитие болезни. Степень риска можно оценить по комплексу генетических, иммунных и метаболических показателей. Наиболее информативный генетический локус, HLA класса II, определяет примерно 50% общего генетического риска, но выявление соответствующих аллелей обладает низким позитивным прогностическим индексом для общей популяции. Аутоантитела непосредственно отражают интенсивность аутоиммунного процесса; их легко определять в пробах венозной крови, и поэтому именно они служат основным прогностическим показателем СД 1. Вначале их называли общим термином «антиостровковые антитела» (ICA — islet cell antibodies) и определяли иммунофлюоресцентным методом на срезах поджелудочной железы, но затем начали различать аутоантитела к определенным антигенам островковых клеток — к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) и к фосфотириозинфосфатазе (ICA512/IA-2).

Определение аутоантител помогает выявить развитие СД 1 у близких родственников больного, у которых риск этого заболевания составляет 3,5–5%. Однако большинство случаев болезни носит спорадический, а не семейный характер. Полагаться же на результаты определения аутоантител при массовых обследованиях населения трудно отчасти потому, что частота их обнаружения намного превышает распространенность болезни, приводя к ложнозавышенному риску. Присутствие аутоантител одного какого-либо вида может быть связано с сохранением в лимфатических узлах или костном мозге В-клеток памяти после кратковременного инсулита, не приводящего к клиническому проявлению сахарного диабета. Поскольку при предиабете разные аутоантитела появляются последовательно, присутствие многих их видов могло бы служить более надежным показателем хронического инсулита и повышенного риска заболевания. Так, при наличии у родственников первой степени родства аутоантител одного вида риск заболевания

в течение ближайших 5 лет низкий (позитивный прогностический индекс 2–6%), при наличии аутоантител двух видов — умеренный (позитивный прогностический индекс 21–40%), а при наличии более двух видов аутоантител — высокий (позитивный прогностический индекс 59–80%). У детей с генотипом наиболее высокого риска (HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03) инсулит развивается почти в 10 раз чаще (позитивный прогностический индекс 21%), чем у детей с другими генотипами (позитивный прогностический индекс 2,2%). С другой стороны, по данным ряда исследований, в общей детской популяции позитивный прогностический индекс аутоантител одного вида за 2–8-летний период наблюдения крайне низок (0–0,5%), тогда как при наличии более одного вида аутоантител он достигает 19–50% (высокий риск).

Неизвестно, существует ли средство, способное предотвратить СД 1. На пути поиска надежных средств первичной профилактики существует ряд препятствий. К ним относятся: 1) этические аспекты прогнозирования болезни; 2) определение сроков начала профилактических мероприятий; 3) необходимость отбора групп риска и конкретной стратегии профилактики; 4) поиск новых профилактических средств. Возможность предсказать возникновение болезни отражает, конечно, понимание ее естественного течения, но в отсутствие профилактических средств это порождает этические проблемы, связанные со стрессом, необходимостью менять образ жизни и вопросами страхования.

Другая сложность, с которой сталкивается профилактика сахарного диабета, — необходимость определить сроки начала профилактических мер. Хорошо известно, что наибольший эффект дают мероприятия, проводимые в самом начале аутоиммунного процесса. Однако прогнозирование болезни на основании данных иммунологических, генетических и биохимических исследований оказывается наиболее точным в период, близкий к клиническому проявлению сахарного диабета. Поэтому возникает ситуация, при которой самые эффективные профилактические меры пришлось бы применять к людям, когда еще точно не известно, заболеют ли они. Это порождает многие этические и клинические проблемы. Не менее трудно выбрать совершенно безвредную и приемлемую форму профилактики для людей, у которых, возможно, СД 1 никогда не разовьется.

Третья проблема — необходимость отбора контингента для профилактики и ее конкретной стратегии. С одной стороны, наиболее эффективными и экономически выгодными должны быть профилактические мероприятия, проводимые среди группы высокого риска (родственники больных при наличии у них иммунных маркеров СД 1). Но, с другой стороны, гораздо более важно охватить такими мероприятиями все население, поскольку примерно 85% новых случаев заболевания выявляется у людей без семейного анамнеза СД 1. Идеальными профилактическими мерами среди общего населения были бы те, с помощью которых можно было бы, не причиняя никакого вреда, повлиять на ход патологического иммунного процесса, исключить воздействие неблагоприятных факторов внешней среды или так изменить образ жизни, чтобы уменьшить и без того низкий риск заболевания. Массовые обследования населения требуют больших экономических затрат. Установлено, что добавки витамина D к питанию грудных детей или прием матерью во время беременности рыбьего жира снижает риск СД 1 у детей. Полагают, что витамин D оказывает иммунодепрессивное действие, тормозит пролиферацию лимфоцитов и продукцию ими цитокинов. Поэтому добавка витамина D к диете всех детей грудного возраста, возможно, является сравнительно недорогим способом профилактики СД 1 в общей популяции.

Наконец, в настоящее время не известно терапевтическое средство, которое могло бы предотвратить развитие этого заболевания. В 1994 г. в США были начаты клинические исследования по профилактике сахарного диабета. Проверяется эффект парентерального введения низких доз инсулина родственникам больных с высоким риском заболевания или приема инсулина внутрь родственниками с промежуточным риском. Доказательств эффективности такого подхода пока не получено.

Иммунотерапия недавно начавшегося сахарного диабета типа 1. СД 1 представляет собой аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит нарушению функции Т-лимфоцитов. Во многих случаях оно начинается за 3–5 лет до появления первых клинических симптомов, продолжается после установления диагноза и может рецидивировать после трансплантации островков поджелудочной железы. В деструкции β -клеток принимают участие цитотоксические Т-лимфоциты и их растворимые

продукты ИФН- γ и ФНО- α . Знание этих факторов привело к попыткам лечебного применения иммуномодулирующих агентов, таких как циклоспорин, азатиоприн, преднизон и антитела к тимоцитам. Эти средства, используемые сразу после установления диагноза, на время улучшают клинические показатели и ускоряют наступление ремиссии болезни. Однако токсические эффекты, опасения последствий иммунодепрессии и необходимость длительного лечения в других отношениях здоровых детей ограничивают применение таких средств.

Модифицированные моноклональные антитела к CD3 Т-лимфоцитам (hОКТ3у1) подавляют реакцию отторжения трансплантата после пересадки почки. Их введение в первый год после манифестации СД 1 в большинстве случаев улучшает секрецию инсулина и регуляцию обмена веществ. Побочные эффекты включают временное повышение температуры тела, нарушения ЖКТ и зудящую сыпь. Более длительные токсические эффекты, как показали 2-летние наблюдения, отсутствуют. Анти-CD3 моноклональные антитела прямо действуют на патогенные Т-лимфоциты и/или способствуют пролиферации регуляторных клонов Т-лимфоцитов.

Патофизиология

Инсулин играет важнейшую роль в запасании необходимых энергетических веществ. Его секреция в ответ на прием пищи резко меняет соотношение субстратов в крови, а также уровень нервных и гормональных факторов регуляции обмена веществ, обеспечивая запасание поступивших в организм соединений для быстрого их использования в качестве источников энергии. Для мобилизации этих ресурсов в периоды голодания уровень инсулина должен снижаться. В норме состояния сытости с высоким уровнем инсулина и преобладанием его анаболических эффектов постоянно чередуются с состояниями голода, когда уровень инсулина падает, а в печени, мышцах и жировой ткани начинают преобладать катаболические процессы (табл. 179.3). СД 1 характеризуется нарастанием этих катаболических процессов, поскольку из-за выпадения секреции инсулина прием пищи не только не ослабляет, но, напротив, усиливает распад энергетических субстратов. При умеренном дефиците инсулина в крови утилизация глюкозы мышцами и жировой тканью снижается и возникает гипергликемия после еды. Дальнейшее умень-

шение уровня инсулина приводит к усилению гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, т. е. увеличивает продукцию глюкозы печенью, в результате чего развивается гипергликемия натощак. Когда содержание глюкозы в крови превышает почечный порог (180 мг%, или 10 ммоль/л) возникает осмотический диурез (глюкозурия). Потеря калорий и электролитов наряду с обезвоживанием обуславливает состояние физиологического стресса с гиперсекрецией стрессорных, контринсулярных гормонов (адреналина, кортизола, ГР и глюкагона). Это еще больше нарушает обмен веществ за счет дальнейшего угнетения секреции инсулина (адреналин), противодействия его эффектам (адреналин, кортизол, ГР) и активации гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза (глюкагон, адреналин, ГР и кортизол). Утилизация глюкозы продолжает снижаться, а ее выведение с мочой усиливается (адреналин, ГР, кортизол).

Дефицит инсулина в сочетании с повышенным уровнем контринсулярных гормонов в плазме изменяет и липидный обмен, приводя к ускорению липолиза и торможению синтеза липидов. В результате возрастает концентрация общих липидов, холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме. Сочетание дефицита инсулина с избытком глюкагона сдвигает обмен жирных кислот в сторону образования кетоновых тел; скорость их образования (главным образом, β -гидроксипутрата и ацетоацетата) превышает возможности их периферической утилизации и почечной экскреции. Накопление этих соединений в крови приво-

дит к метаболическому ацидозу (диабетический кетоацидоз) и к компенсаторному углублению дыхания в попытке избавиться от избытка CO_2 (дыхание Куссмауля). Ацетон, образующийся при неферментативном превращении ацетоацетата, обуславливает характерный фруктовый запах изо рта. Кетоновые тела выводятся с мочой вместе с катионами, что еще больше усиливает потерю воды и электролитов. По мере нарастания обезвоживания, ацидоза и гиперосмоляльности плазмы снижается утилизация кислорода головным мозгом, нарушается сознание и больной в конце концов впадает в коматозное состояние.

Клинические проявления

Нарастание симптомов по мере развития сахарного диабета отражает уменьшение количества β -клеток, все большее снижение уровня инсулина, прогрессирование гипергликемии и, наконец, кетоацидоз. Вначале, когда уменьшаются лишь резервы инсулина, гипергликемия носит эпизодический характер и при превышении почечного порога приводит к периодической глюкозурии или никтурии. Дальнейшее уменьшение количества β -клеток обуславливает хроническую гипергликемию и постоянное усиление диуреза; часто отмечается ночное недержание мочи, все более явной становится полидипсия. Из-за хронической глюкозурии у девочек может развиваться кандидозный вагинит. Потеря калорий с мочой (глюкозурия) компенсаторно увеличивает аппетит (гиперфагия). В отсутствие

Таблица 179.3

Некоторые биохимические процессы в печени, мышцах и жировой ткани до (низкий уровень инсулина) и после (высокий уровень инсулина) еды*

	Высокий уровень инсулина в плазме (после еды)	Низкий уровень инсулина в плазме (натощак)
Печень	Поглощение глюкозы Синтез гликогена Отсутствие глюконеогенеза Липогенез Отсутствие кетогенеза	Продукция глюкозы Гликогенолиз Глюконеогенез Отсутствие липогенеза Кетогенез
Мышцы	Поглощение глюкозы Окисление глюкозы Синтез гликогена Синтез белка	Отсутствие поглощения глюкозы Окисление жирных кислот и кетоновых тел Гликогенолиз Протеолиз и высвобождение аминокислот
Жировая ткань	Поглощение глюкозы Синтез липидов Поглощение триглицеридов	Отсутствие поглощения глюкозы Липолиз и высвобождение жирных кислот Отсутствие поглощения триглицеридов

* Инсулин является главным фактором, регулирующим эти процессы. Сахарный диабет можно рассматривать как состояние хронически низкого уровня инсулина, которое в отсутствие лечения усиливает проявления голодания.

усиленного питания расходуются жировые запасы, больной худеет и у него уменьшается подкожный жировой слой. Здоровый 10-летний ребенок потребляет за сутки в среднем 2000 килокалорий, из которых 50% приходится на долю углеводов. При сахарном диабете суточная потеря воды достигает 5 л, а глюкозы – 250 г, т. е. 1000 килокалорий, или $1/2$ их суточного потребления. Несмотря на усиленное потребление пищи, организм голодает, поскольку калории не используются, а теряются с мочой.

При очень низком уровне инсулина накапливаются кетоациды. Состояние ребенка быстро ухудшается. Накопление кетоацидов сопровождается неприятными ощущениями в животе, тошнотой и рвотой; больной не может пить, что препятствует восполнению потерь жидкости. Обезвоживание нарастает, вызывая слабость или ортостатическую гипотонию, но полиурия сохраняется. Как и при любом увеличении осмотического давления крови, степень обезвоживания можно недооценить, поскольку внутрисосудистый объем сохраняется за счет уменьшения внутриклеточного объема. Кетоацидоз усугубляет все эти симптомы и приводит к дыханию Куссмауля (глубокое, тяжелое и частое дыхание), появлению фруктового запаха изо рта (ацетон), нарушению сознания и коме. Примерно у 20–40% детей кетоацидоз развивается еще до установления диагноза сахарного диабета.

У маленьких детей, вероятно, из-за более агрессивной аутоиммунной деструкции β -клеток все эти нарушения развиваются гораздо быстрее (за несколько недель). Грудные дети худеют в основном из-за потери жидкости, поскольку они еще не успевают потерять много калорий с мочой к моменту диагноза, но болезнь в этом возрасте чаще диагностируется уже на фоне кетоацидоза. У подростков заболевание обычно развивается медленнее, в течение месяцев, и похудение происходит в основном за счет потерь жира. Нередко поводом обращения к врачу становится быстрая дополнительная потеря массы тела, связанная с острым обезвоживанием. Инфекционные заболевания или травмы сопровождаются выбросом стрессорных гормонов, которые усугубляют нарушения секреции инсулина и приводят к более быстрому нарастанию симптомов СД 1.

Диагностика

Диагностика СД 1 обычно достаточно проста, если не забывать о возможности этого заболевания.

Хотя симптомы в большинстве своем неспецифичны, самым важным признаком является несоответствующая полиурия у любого ребенка с обезвоживанием, плохой прибавкой массы тела или «гриппом». Следует определить концентрацию глюкозы и кетоновых тел в крови и моче, что можно сделать достаточно быстро. Диагностическим признаком на фоне типичных симптомов является уровень глюкозы в крови после еды, превышающий 200 мг% (11,1 ммоль/л) независимо от кетонурии. У детей с ожирением следует подумать о СД 2 (см. ниже). Гипергликемия, даже при минимальных признаках обезвоживания, служит показанием к определению уровня кетоновых тел в крови (особенно в случаях кетонурии) и исследованию электролитного обмена. Исходный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) позволяет судить о длительности гипергликемии и служит точкой отсчета при оценке эффективности последующей терапии.

В отсутствие ожирения определять аутоантитела к островковым клеткам необязательно. Однако следует искать признаки сопутствующих аутоиммунных заболеваний, к которым относятся глютенная энтеропатия (IgA против тканевой трансглутаминазы и общий IgA) и хронический лимфоцитарный тиреоидит (антитела к йодидпероксидазе и тиреоглобулину). Поскольку физиологический стресс может нарушать состояние гипоталамо-тиреоидной системы, через несколько недель после стабилизации состояния ребенка нужно определить содержание свободного T_4 и ТТГ в сыворотке крови.

Иногда транзиторная гипергликемия с глюкозурией развивается у детей в состоянии тяжелого физического стресса. После прекращения действия вызвавших стресс факторов эти нарушения, как правило, самопроизвольно исчезают. Однако стрессорная гипергликемия может свидетельствовать и об ограниченности резервов инсулина. Поэтому за такими детьми необходимо наблюдать, ожидая появления симптомов постоянной гипергликемии. В случае отсутствия соответствующих симптомов проверять уровень сахара в крови необязательно.

Рутинные исследования, такие как определение уровня глюкозы в крови после еды или пероральный тест на толерантность к глюкозе, редко дают положительные результаты у детей без симптомов заболевания, даже если имеется его риск (например, у sibсов больного СД 1). Поэтому скрининг детей с использованием этих тестов не проводят.

Таблица 179.4

Классификация диабетического кетоацидоза

	Норма	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый**
СО ₂ (мэкв/л, венозная кровь)*	20–28	16–20	10–15	< 10
pH (венозная кровь)*	7,35–7,45	7,25–7,35	7,15–7,25	< 7,15
Клиническое состояние больного	Без изменений	В сознании; испытывает голод	Дыхание Куссмауля; ориентируется, но сонный, может возбудиться	Дыхание Куссмауля или угнетенное; нарушенное восприятие или кома

* Показатели СО₂ и pH зависят от метода определения; нормальные величины могут быть разными.

** При выраженной гипернатриемии (после коррекции Na > 150 мэкв/л) диабетический кетоацидоз также следует считать тяжелым.

Диабетический кетоацидоз — конечный результат нарушений обмена веществ при резком дефиците инсулина или выпадении его эффектов. Последнее происходит во время стресса, так как контринсулярные гормоны блокируют действие инсулина. Диабетический кетоацидоз развивается у 20–40% детей в дебюте заболевания, а также при установленном СД 1 при неуспешном лечении сопутствующих заболеваний или пропусках инъекций инсулина. Это состояние условно подразделяют на легкое, умеренное и тяжелое (табл. 179.4), причем тяжесть симптомов зависит от выраженности кетоацидоза. Для диабетического кетоацидоза характерны высокая кетонурия, увеличение ионного интервала, снижение pH сыворотки крови и уровня бикарбоната (или СО₂) в ней, а также повышение эффективной осмоляльности сыворотки, указывающее на гипертоническую дегидратацию.

Лечение

Лечение назначают в соответствии со степенью снижения инсулина в плазме. У большинства детей (60–80%) к моменту обращения к врачу симптомы выражены слабо или умеренно, обезвоживание, рвота и кетоацидоз отсутствуют. Если при первичном обращении имеется кетоацидоз, то после его устранения проводят то же лечение, что и у детей без кетоацидоза. При его развитии у детей с ранее диагностированным СД 1 сначала устраняют кетоацидоз, а затем больных переводят на обычный для них режим инсулинотерапии.

Дебют сахарного диабета без кетоацидоза. Оптимальная компенсация сахарного диабета преследует много целей: жесткий контроль концентрации глюкозы в крови без развития гипогликемии, устранение полиурии и никтурии, предотвраще-

ние кетоацидоза и обеспечение нормального роста и развития ребенка при минимальном изменении его образа жизни. Назначают инсулин с последующей коррекцией его доз, проводят активное обучение ребенка и его родителей и определяют образ жизни больного. Все это следует начинать как можно раньше. В идеале лечение проводят амбулаторно с участием детского эндокринолога, опытного среднего медперсонала, специалиста-диетолога и социального работника. Эта бригада должна находиться в тесном контакте с семьей больного. В противном случае детей для начального лечения помещают в стационар.

Инсулин. При определении начальной суточной дозы инсулина на 1 кг массы тела необходимо учитывать несколько факторов. В период полового развития обычно требуются более высокие дозы. Они должны быть выше и у больных с малыми запасами гликогена, белка и жира в организме. С другой стороны, у большинства детей с недавно развившимся диабетом сохраняется остаточная функция β-клеток (период «медового месяца»), что снижает их потребность в экзогенном инсулине. Дети с давним СД 1, у которых отсутствуют резервы инсулина, в препубертатном возрасте нуждаются в дозах инсулина, равных примерно 7 ЕД/кг в сутки; в середине периода полового развития им требуется 1 ЕД/кг/сут, а в конце этого периода — 1,2 ЕД/кг/сут. Поэтому при впервые выявленном СД 1 лечение следует начинать с доз, составляющих 60–70% полной заместительной дозы для соответствующей стадии полового развития. Оптимальную дозу инсулина можно определить только эмпирически, исходя из результатов частого определения уровня глюкозы в крови, которое проводит сам больной; коррекцию доз должен осуществлять врач. Через несколько месяцев β-клетки обычно

утрачивают свою остаточную функцию, что приводит к постепенному возрастанию потребности в инсулине и более широким колебаниям уровня глюкозы в крови.

Начальный режим инсулинотерапии должен в оптимальной степени имитировать нормальную активность β -клеток. Сделать это чрезвычайно трудно. Экзогенный инсулин попадает не прямо в печень, тогда как 50% инсулина, выделяемого поджелудочной железой в воротную вену, захватывается печенью, где в основном и запасается глюкоза. Всасывание экзогенного инсулина продолжается, несмотря на гипогликемию, тогда как секреция эндогенного инсулина при этом прекращается и его уровень в сыворотке крови при нормальном клиренсе быстро падает. Скорость всасывания экзогенного инсулина зависит от места инъекции и физической активности больного, эндогенный инсулин секретируется прямо в воротную вену. Несмотря на все эти различия, все же можно добиться достаточно приемлемой регуляции гликемии путем инъекций медленно и длительно действующих препаратов инсулина, снижающих уровень глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи, и быстродействующих препаратов при каждом приеме пищи.

Препараты инсулина обычно представляют собой гексамеры, которые перед всасыванием из мест подкожных инъекций диссоциируют в мономеры. Поэтому эффект инсулинов короткого действия проявляется лишь через 30–60 мин после инъекции. Следовательно, и прием пищи нужно отложить на то же время, что большинству детей в силу их занятости удается редко. После одномоментной инъекции максимальный эффект этих инсулинов сохраняется довольно долго, а затем медленно убывает (рис. 179.4 и 179.5). Такая динамика не позволяет в достаточной степени контролировать уровень глюкозы в крови после еды и увеличивает риск гипогликемии между приемами пищи и в ночное время. В результате часто приходится принимать инсулин с легкой закуской, что снижает качество регуляции гликемии. Инсулины НРН и ленте (средней продолжительности действия) также неоптимальны, поскольку не обеспечивают ровной базовой концентрации гормона в крови (рис. 179.4, С–Е). Это тоже чревато развитием гипогликемии, и предвидеть взаимодействие таких препаратов с быстродействующими инсулинами достаточно трудно. Сочетанием инсулинов короткой и сред-

ней продолжительности действия плохо удается имитировать нормальную секрецию эндогенного инсулина. Чрезмерный эффект инсулина при этом чередуется с недостаточным его действием на протяжении дня и ночи.

Лизпро-инсулин и аспарт-инсулин всасываются гораздо быстрее, поскольку не образуют гексамеров. При их применении концентрация инсулина в крови меняется короткими и быстрыми импульсами, а эффекты практически не суммируются. Это позволяет лучше контролировать подъемы глюкозы в крови после еды и предотвращать гипогликемию между приемами пищи и в ночное время (см. рис. 179.4, А). Длительно действующий аналог гларгин обеспечивает гораздо более равномерную концентрацию инсулина в крови на протяжении суток; сочетание его эффекта с действием препаратов короткого действия (лизпро- и аспарт-инсулином) более предсказуемо, и общий эффект более физиологичен (см. рис. 179.4, А). Подъемы глюкозы в крови после еды контролируются лучше, а риск гипогликемии между приемами пищи и в ночное время уменьшается.

Препарат длительного действия (ультраленте) при двукратной инъекции в сутки достаточно хорошо поддерживает базальный эффект инсулина (см. рис. 179.5, В) и очень эффективен при сочетании с лизпро- или аспарт-инсулином (см. рис. 179.4, Б). Такое сочетание можно использовать у детей, у которых полного контроля гликемии на протяжении суток не удается достичь с помощью гларгина.

Для начинающих ходить детей первая доза гларгина должна составлять 25–30% общей суточной дозы инсулина, для детей старшего возраста — 40–50%; остальную ее часть при 3-разовом питании равномерно делят на одномоментные инъекции. Использование 3 или 4 инъекций зависит от перепадов концентрации глюкозы в крови (табл. 179.5). Когда члены семьи больного научатся рассчитывать содержание углеводов в пище, дозы инсулина можно будет определять более точно, ориентируясь не только на уровень глюкозы, но и на этот показатель (см. табл. 179.5).

После определения общей суточной потребности ребенка в инсулине в первые недели его возвращения к обычной активности и адаптации к новым условиям питания необходимо постоянно следить за уровнем глюкозы в крови и соответственно корректировать вводимые дозы гормона. Стремясь к жесткому контролю уровня глюкозы,

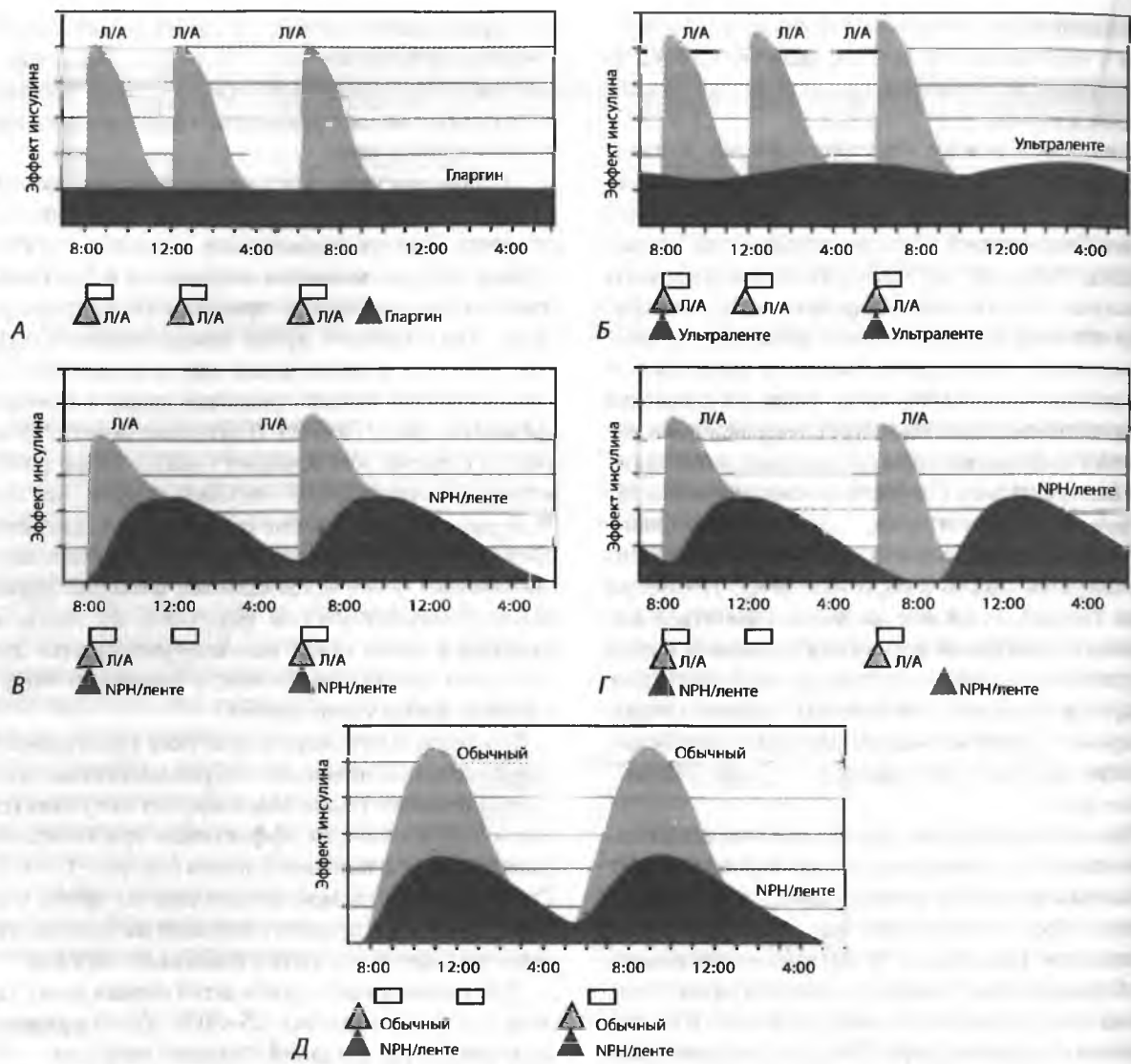


Рис. 179.4. Усредненные профили эффектов разных препаратов инсулина. Приемы пищи указаны *прямоугольниками* под ось абсцисс (время), инъекции — *треугольниками*. Действие инсулинов короткого и длительного действия в общем эффекте обозначено разным цветом. Например, быстрому спаду эффекта введенного за завтраком Л/А (лизпро- или аспарт-инсулин) (В) противодействует нарастание эффекта инсулина NPH или ленте, эффект которых медленно снижается к ужину до базального. При изображении всех эффектов учтены средние скорости всасывания и клиренса препаратов. В обычных клинических ситуациях амплитуда и длительность действия препаратов у разных больных неодинаковы. Скорость всасывания препарата зависит от места его инъекции, физической активности больного и других факторов:

А — Л/А перед каждым приемом пищи; гларгин перед сном. Быстрое начало и кратковременность действия Л/А снижает суммирование эффектов доз инсулина в промежутках между приемами пищи; их действие не распространяется на ночь, что уменьшает риск гипогликемии. Постоянный базальный эффект обеспечивается гларгином. Это позволяет точнее предвидеть эффект препаратов короткого действия; Б — Л/А перед каждым приемом пищи; инсулин ультраленте за завтраком и ужином. Базальный эффект инсулина ультраленте сходен с эффектом гларгина. Однако перед ужином и в ночные часы отмечается некоторый избыточный эффект инсулина; В — Л/А перед каждым приемом пищи; NPH или ленте за завтраком и ужином. Широкий пик действия NPH или ленте сопряжен со значительным риском гипогликемии перед обедом и в первые ночные часы. Из-за снижения эффектов инсулина перед ужином и завтраком возможно также развитие реактивной гипергликемии; Г — Л/А перед каждым приемом пищи; NPH или ленте за завтраком и перед сном. Инъекция инсулина средней продолжительности действия ближе к ночи позволяет покрыть потребности больного в ранние утренние часы (до завтрака), но увеличивает риск ночной гипогликемии; Д — обычный инсулин и NPH или ленте перед завтраком и ужином. Характер эффектов при этом наименее физиологичен: избыточный эффект перед обедом и в первые ночные часы и недостаточный — перед ужином и завтраком

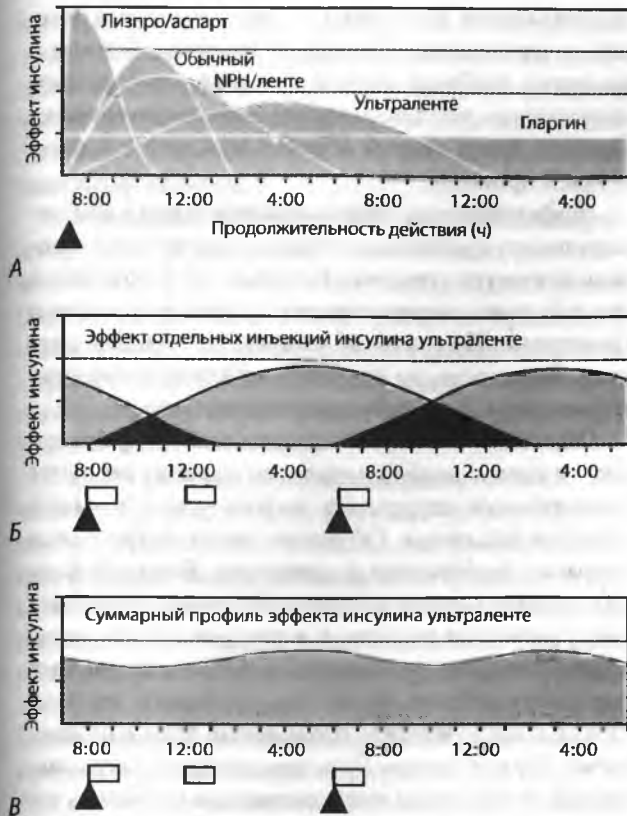


Рис. 179.5. Усредненные профили эффектов разных препаратов инсулина:

А — профили указаны, исходя из следующих относительных показателей максимальных эффектов (пик) и продолжительности действия разных препаратов инсулина: лизпро/аспарт — пик 20, длительность 4 ч; обычный — пик 15, длительность 7 ч; NPH/ленте — пик 12, длительность 12 ч; ультраленте — пик 9, длительность 18 ч; гларгин — пик 5, длительность 24 ч. Треугольники — время инъекции; Б — две инъекции инсулина ультраленте за завтраком и ужином. Эффекты перекрываются; В — кривая, отражающая приблизительный суммарный эффект двух инъекций инсулина ультраленте. Такая динамика эффектов гораздо более приемлема для больного, его родителей и медперсонала, поскольку воспроизводит результаты множественных инъекций инсулина, нивелируя индивидуальные различия в скорости всасывания препаратов и продолжительности их совместного действия

Таблица 179.5

Подкожная инсулиноterapia

Возраст (лет)	Целевой уровень глюкозы в крови (мг%)	Общая суточная доза (ЕД/кг/сут)*	Базальный инсулин (% от суточной дозы)	Периодические инъекции** инсулина (ЕД)	
				На каждые 100 мг% глюкозы выше целевого уровня	На 15 г пищи
0–5	100–200	0,6–0,7	25–30	0,50	0,50
5–12	80–150	0,7–1,0	40–50	0,75	0,75
12–18	80–150	1,0–1,2	40–50	1,0–2,0***	1,0–2,0

* В период «медового месяца» дети с недавно выявленным СД 1 могут нуждаться лишь в 60–70% полной заместительной дозы. В период полового развития общая суточная доза на 1 кг массы тела увеличивается.

** Детям с недавно выявленным СД 1, находящимся на безуглеводной диете, суточную дозу небазального инсулина следует делить на равные части при каждом приеме пищи. К каждой из этих доз добавляют количество инсулина в соответствии с уровнем глюкозы в крови. Например: 6-летний ребенок с массой тела 20 кг нуждается примерно в 14 ЕД/сут (0,7 × 20 кг), из которых 7 ЕД (50%) приходится на базальный инсулин, а остальные 7 ЕД — на периодические инъекции. Используя в качестве базального препарата гларгин (перед сном), вводят по 2 ЕД лизпро- или аспарт-инсулина перед каждым приемом пищи, если содержание глюкозы в крови находится в пределах целевого уровня. Если оно ниже целевого уровня, то вычитают по 1 ЕД инсулинов короткого действия; если же оно выше этого уровня, то на каждые 100 мг% превышения добавляют по 0,5–0,75 ЕД.

*** Более строгий контроль уровня глюкозы в крови требует пересчета на каждые 50 мг% превышения целевого уровня гликемии.

нельзя допускать развития гипогликемии. Жесткий контроль резко снижает риск поздних сосудистых осложнений сахарного диабета, но в то же время втрое увеличивает вероятность эпизодов гипогликемии. Использование аналогов инсулина смягчает, но не устраняет эту проблему.

Иногда 4-разовые инъекции инсулина по разным причинам невозможны. В таких случаях необходимо найти разумный компромисс. Хорошей компенсации заболевания можно достичь и при 3-разовых инъекциях, комбинируя инсулин ультраленте (перед завтраком и ужином) с препа-

ратами короткого действия перед каждой едой. Подчас приходится прибегать и к 2-разовой схеме инсулинотерапии. В этих случаях инсулины НРН или ленте комбинируют с препаратами короткого действия перед завтраком и ужином. Однако такая схема плохо покрывает потребности в середине дня (обед) и ранним утром и увеличивает риск гипогликемии после завтрака и в начале ночи.

Инсулинотерапия с помощью дозатора. Непрерывная подкожная инфузия инсулина с помощью портативного дозатора на батарейках обеспечивает близкое приближение к эугликемии и большую гибкость в отношении сроков приема пищи, чем обычные схемы инъекционной инсулинотерапии. У больных подростков таким способом удается улучшить регуляцию обмена веществ и снизить риск тяжелых гипогликемий без изменения образа жизни. Использование портативного дозатора инсулина на протяжении ночи улучшает контроль метаболизма и у детей 7–10 лет, а также у начинающих ходить детей. Однако в другом исследовании этот способ инсулинотерапии способствовал лучшей компенсации СД 1 только у 39% больных, у остальных пациентов уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} либо не изменялся (у 41%), либо даже возрастал (у 20%). В этом исследовании средний уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} у больных (8,3%) практически не отличался от такового у подростков, участвовавших в кооперированном исследовании «Лечение сахарного диабета и его осложнений» (8,1%). Степень контроля гликемии независимо от используемой схемы инсулинотерапии определяется в основном тем, насколько близко больные знакомы с принципами самонаблюдения и самопомощи. Терапия с помощью портативного дозатора исключает возникновение судорог и уменьшает частоту тяжелых приступов гипогликемии. Такая терапия не приводит к патологическому увеличению массы тела.

Ингаляционная и пероральная инсулинотерапия. У взрослых больных СД 1 и СД 2 проверяли эффект вдыхания инсулина перед приемом пищи. Получены предварительные многообещающие данные. Вдыхание инсулина перед приемом пищи в сочетании с однократной инъекцией перед сном инсулина длительного действия (ультраленте) обеспечивало практически такую же степень компенсации сахарного диабета, что и 2–3-разовые инъекции гормона в сутки. Частота эпизодов

гипогликемии у больных обеих групп практически не отличалась. Однако имеются сообщения о развитии фиброза легких у некоторых больных, получавших ингаляционную инсулинотерапию, поэтому такой способ лечения нуждается в дальнейшей проверке.

Эффективность использования перед едой перорального препарата инсулина (оралин) исследовали преимущественно у больных СД 2, сравнивая его действие с пероральными сахароснижающими средствами. Полученные клинические данные внушают оптимизм, но изучение действия этого препарата при СД 1 необходимо продолжать.

Обучение. Лечение сахарного диабета предполагает не только подбор начальных доз инсулина и их последующую коррекцию, но и обучение больного и членов его семьи. Обучение должны проводить опытные диabetологи и диетологи. В острой фазе заболевания следует ознакомить членов семьи больного с основами терапии, т. е. научить их регулярно определять уровень глюкозы в крови и кетоновых тел в моче ребенка, разводить препараты инсулина и подкожно вводить правильные дозы в нужное время. Родственники больного должны уметь распознавать признаки гипогликемии и устранять их, а также правильно планировать кормление ребенка. Психологические проблемы, связанные с новой для семьи ситуацией, зачастую мешают родителям усвоить необходимые сведения. Поэтому в первые дни нужно снабжать их письменными инструкциями по всем этим вопросам.

Кетоацидоз. Тяжелый дефицит инсулина (или отсутствие его эффектов) приводит к разветвлению в организме каскада физиологических реакций, в основном, по трем направлениям.

1. Чрезмерная продукция глюкозы в сочетании со снижением ее утилизации приводит к повышению уровня сахара в крови. Это вызывает осмотический диурез с потерей жидкости и электролитов, обезвоживанием и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ускоряющей потери калия. Высокая гипергликемия и сильное обезвоживание, сохраняющиеся на протяжении нескольких часов, грозят отеком головного мозга.

2. Усиление катаболических процессов сопровождается потерей клетками натрия, калия и фосфата.

3. Свободные жирные кислоты, в большом количестве образующиеся из периферических жировых запасов, служат субстратами кетогенеза в пече-

ни. При накоплении кетокилот буферные системы крови не в состоянии предотвратить метаболический ацидоз. Лечение должно быть направлено как на устранение причины всех этих изменений (дефицит инсулина), так и на блокаду развертывающихся реакций.

Ликвидация диабетического кетоацидоза сопряжена с рядом опасностей, включающих гипогликемию, гипокалиемию и отек мозга. Любая схема борьбы с этим осложнением требует осторожности и тщательного наблюдения за состоянием больного. Здравый смысл может в любой момент подсказать необходимость коррекции лечебных мероприятий (табл. 179.6).

Гипергликемия и обезвоживание. С самого начала необходимо вводить инсулин, чтобы ускорить поступление глюкозы в клетки, затормозить печеночную продукцию глюкозы и поступление в нее свободных жирных кислот с периферии. Однако инъекции инсулина не ускоряют выхода больного из тяжелого состояния и увеличивают риск гипокалиемии и гипогликемии. Поэтому используют не одномоментные инъекции, а постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 0,1 ЕД/кг/ч. Это имитирует максимальную секрецию гормона у здорового человека в условиях перорального теста

на толерантность к глюкозе. Регидратация также уменьшает гипергликемию, улучшая перфузию почек и увеличивая диурез. Сочетание таких мер обычно приводит к быстрому снижению уровня глюкозы в плазме. Когда ее концентрация становится ниже 180 мг% (10 ммоль/л), осмотический диурез прекращается, а регидратация ускоряется, причем это происходит без увеличения скорости инфузии инсулина.

Уровень глюкозы в крови восстанавливается намного раньше исчезновения ацидоза. Поэтому и после нормализации гликемии следует продолжать введение инсулина, чтобы заблокировать образование свободных жирных кислот. Во избежание гипогликемии в инфузионный раствор инсулина добавляют глюкозу обычно в виде 5% раствора. Глюкозу начинают добавлять, когда ее уровень в плазме снизится примерно до 250 мг% (14 ммоль/л), поэтому времени на предотвращение гипогликемии достаточно. После устранения гипергликемии скорость инфузии инсулина можно уменьшить.

При восполнении дефицита жидкости необходимо учитывать опасность отека мозга. Поэтому регидратация при любых состояниях, сопровождающихся гиперосмоляльностью, требует сугубой осторожности. Эффективная осмоляльность сыворотки

Таблица 179.6

Схема лечения диабетического кетоацидоза (ДКА)

Время	Лечение	Примечания
1-й час	Одномоментно в/в 10–20 мл 0,9% NaCl или раствора Рингера с лактатом. Инсулин капельно по 0,05–0,10 ЕД/кг/ч	Для быстрого увеличения внутрисосудистого объема введение растворов можно повторить (только не внутрь!). Необходимо следить за количеством поступающей и выводимой жидкости и динамикой неврологических признаков, записывая все данные в медицинскую карту. Под рукой должен находиться маннитол, который при отеке мозга вводят в/в в дозе 1 г/кг
2-й час и до устранения ДКА	0,45% NaCl, продолжая капельное введение инсулина. 20 мэкв/л калия фосфата и 20 мэкв/л калия ацетата. 5% глюкоза, если ее уровень в крови менее 250 мг% (14 ммоль/л)	Скорость в/в введения растворов = (85 мл/кг + поддерживающее количество – одномоментно введенное количество) / 23 ч
Далее	Жидкость внутрь и подкожные инъекции инсулина	Если уровень калия < 3 мэкв/л, калий в растворе вводят внутрь в дозе 0,5–1,0 мэкв/кг или увеличивают скорость в/в введения калия до 80 мэкв/л. При отсутствии рвоты, $CO_2 \geq 16$ мэкв/л, нормальном уровне электролитов

Примечание. Обратите внимание, что при окончательном расчете количества жидкости, которое можно вводить в первые сутки, учитывается то ее количество, которое одномоментно было введено в начале лечения.

Поддерживающее количество жидкости (за 24 ч): 100 мл/кг (на 10 кг) + 50 мл/кг (на 10 кг) + 25 мл/кг (на остальную массу тела больного).

Пример расчета для ребенка с массой тела 30 кг:

1-й час: 300 мл 0,9% натрия хлорида или раствора Рингера с лактатом в/в струйно.

2-й и последующие часы: $[(85 \text{ мл} \times 30) + 1750 \text{ мл} - 300 \text{ мл}] / 23 \text{ ч} = 175 \text{ мл/ч}$ (0,45% NaCl с 20 мэкв/л калия фосфата и 20 мэкв/л калия ацетата).

крови ($E_{\text{осм}} = 2 \times [\text{Na}_{\text{нескор}}] + [\text{глюкоза}]$) отражает степень внутри- и внеклеточной гидратации точнее, чем результаты измерения осмоляльности плазмы. Ее рассчитывают по концентрациям натрия и глюкозы (в моль/л). В начале лечения диабетического кетоацидоза эффективная осмоляльность сыворотки обычно повышена и снижать ее нужно медленно. Быстрое снижение или даже медленное, но до субнормальных величин может указывать на поступление избытка свободной воды в сосудистое пространство, что чревато отеком мозга. Поэтому, пока не исчезнет опасность резких сдвигов в электролитном обмене, больным нельзя разрешать пить. Все, что можно позволить, это пососать ломтик льда. Необходимо тщательно следить за количеством потребляемой и выделяемой жидкости.

По клиническим показателям определить дефицит жидкости при диабетическом кетоацидозе у детей трудно, поскольку в условиях гиперосмоляльности внутрисосудистый объем изменяется не столь значительно. При любой степени тахикардии, задержки заполнения капилляров, снижения температуры кожи или ортостатической гипотонии обезвоживание при диабетическом кетоацидозе будет большим, чем при дефиците жидкости в условиях нормальной осмоляльности плазмы. В табл. 179.6 приведена схема коррекции дефицита 85 мл/кг жидкости (дегидратация 8,5%) для всех пациентов в первые 24 ч. У детей с умеренным кетоацидозом гидратация происходит быстрее и их можно переводить на самостоятельное потребление воды, но при тяжелом кетоацидозе и, соответственно, большем дефиците жидкости регидратация требует 30–36 ч. Такая медленная регидратация детей с тяжелым диабетическим кетоацидозом наименее опасна. Первоначальное одномоментное внутривенное введение 20 мл/кг изотонического солевого раствора без глюкозы (раствор Рингера с лактатом или 0,9% натрия хлорида) быстро увеличивает внутрисосудистый объем у всех больных. В отсутствие клинического улучшения эту процедуру можно повторить. Изотонический раствор используют потому, что осмоляльность плазмы при этом состоянии всегда повышена и основная часть введенной жидкости задерживается во внутрисосудистом пространстве. В дальнейшем вводят уже гипотонические растворы, чтобы восполнить дефицит свободной воды, обеспечить внутриклеточную регидратацию и компенсировать потери воды с гипоосмоляльной мочой.

Первоначально уровень натрия в сыворотке крови обычно находится в норме. Однако может иметь место и кажущаяся гипонатриемия, связанная с переходом воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное (из-за осмотического эффекта гипергликемии) и с повышением уровня фракций липидов, не содержащих натрия. Истинное содержание натрия в сыворотке крови при любом уровне глюкозы выше 100 мг% (5,6 ммоль/л) рассчитывают следующим образом:

$$[\text{Na}^+] + \left| \frac{\text{Глюкоза} - 100}{100} \right| \times 1,6,$$

если концентрацию глюкозы выражают в мг% или

$$[\text{Na}^+] + \left| \frac{\text{Глюкоза} - 5,6}{5,6} \right| \times 1,6,$$

если концентрацию глюкозы выражают в моль/л.

Таким образом, при снижении уровня глюкозы на каждые 100 мг% содержание натрия должно возрастать примерно на 1,6 ммоль/л. Истинный уровень натрия в плазме при диабетическом кетоацидозе, как правило, нормальный или слегка повышен, что свидетельствует об умеренной гипернатриемической дегидратации. Уровень выше 150 ммоль/л указывает на тяжелую гипернатриемию и требует более медленной регидратации. Содержание натрия в ходе лечения должно постепенно увеличиваться. Его снижение может отражать чрезмерное накопление свободной воды и грозить отеком мозга.

Катаболические потери. Преобладание процессов катаболизма и ацидоз сопровождаются перемещением калия и фосфата из клеток в кровь. Осмотический диурез, гиперальдостеронизм и кетонурия ускоряют потерю калия и фосфата с мочой. При повышенном диурезе теряется и натрий, но в меньшей степени, чем свободная вода. При длительном и тяжелом диабетическом кетоацидозе общие потери натрия могут достигать 10–13 мэкв/кг, калия — 5–6 мэкв/кг и фосфата — 4–5 мэкв/кг. Эти потери продолжаются в течение нескольких часов после начала лечения, пока не удастся замедлить катаболические процессы и снизить диурез. Так, при инфузионной терапии в мочу может попадать до 50% вводимого натрия. Однако, если дефицит натрия можно восполнить за 24 ч, то внутриклеточное содержание калия и фосфата полностью восстанавливается лишь через несколько суток.

Хотя в организме при диабетическом кетоацидозе развивается дефицит калия, его содержание

в сыворотке крови в первое время часто остается нормальным или даже слегка повышенным. Это обусловлено его перемещением из внутриклеточного пространства в сыворотку отчасти из-за усиления катаболических процессов, а отчасти для нейтрализации кетокислот. В процессе лечения калий возвращается в клетки. (Использование инсулина и глюкозы при гиперкалиемии преследует ту же цель — усиление анаболических процессов, что стимулирует перемещение калия в клетки.) Регидратация сопровождается повышением почечного кровотока, а при повышенном уровне альдостерона это увеличивает экскрецию калия. В результате происходит резкое падение уровня калия в сыворотке крови, особенно в тяжелых случаях, что может привести к нарушению сердечной проводимости, уплощению зубца *T*, расширению комплекса *QRS*, а также к слабости скелетной мускулатуры или кишечной непроходимости. Сосудистый коллапс и ацидоз увеличивают вероятность нарушения функции миокарда. Пока не удастся справиться с диабетическим кетоацидозом, необходимо тщательно следить за уровнем калия в сыворотке крови и ЭКГ. При необходимости количество внутривенно вводимого калия можно увеличить до 80 мэкв/л, а в отсутствие рвоты давать растворы калия внутрь. В редких случаях приходится временно прекращать внутривенное введение инсулина.

Роль дефицита фосфата в развитии общей мышечной слабости при диабетическом кетоацидозе остается неясной. Недостаточность 2,3-дифосфоглицерата и нарушение вследствие этого доставки кислорода к тканям при диабетическом кетоацидозе у детей не обнаружены. Поскольку больные получают избыточное количество хлорида, который может усугублять ацидоз, в качестве источника калия лучше использовать фосфат, а не калия хлорид. Вводят также ацетат калия, так как он служит дополнительным источником метаболического буфера.

Иногда при диабетическом кетоацидозе, особенно при длительной боли в животе, развивается панкреатит с повышением уровня амилазы в сыворотке крови. Однако, если содержание липазы в сыворотке не увеличено, то амилаза скорее всего неспецифическая или имеет слюнное происхождение. Из-за присутствия кетоновых тел определение уровня креатинина в сыворотке крови с помощью автоматического анализатора может давать ложнозавышенные (для данного возраста) результаты.

Почечная недостаточность при диабетическом кетоацидозе развивается редко, и уровень креатинина в сыворотке следует повторно определять после уменьшения степени кетоацидоза. Преренальная острая почечная недостаточность может сопровождаться повышением азота мочевины в крови, этот показатель также следует определять повторно после регидратации. При достаточном диурезе легкое повышение уровня креатинина или азота мочевины в крови не должно служить основанием для отказа от введения калия.

Накопление кетокислот. Для прекращения мобилизации свободных жирных кислот и остановки притока субстратов кетогенеза в печень достаточно вводить инсулин даже с малой скоростью (0,02–0,05 ЕД/кг/ч). Поэтому, когда уровень глюкозы в крови снизится до 150 мг% (6,0 ммоль/л), начальную скорость инфузии инсулина можно уменьшить, несмотря на добавление глюкозы к вводимому раствору. Кетогенез будет продолжаться до истощения источников жирных кислот в самой печени, но в отсутствие притока новых субстратов это происходит довольно быстро. Буферные соединения бикарбоната, регенерирующие в дистальных почечных канальцах, по мере распада кетоновых тел и замедления образования кетокислот устраняют ацидоз. Необходимость в введении бикарбоната возникает редко, и следует помнить, что это может увеличивать риск гипокалиемии и отека мозга.

В ходе лечения происходит постепенное увеличение рН сыворотки крови и содержания бикарбоната в ней. Дыхание Куссмауля и боль в животе исчезают. Сохранение ацидоза может указывать на недостаточность инсулиновой и жидкостной терапии, присутствие инфекции или (в редких случаях) развитие лактатацидоза. Кетоновые тела в моче могут обнаруживаться в течение долгого времени даже после устранения ацидоза. Это объясняется тем, что реакция с нитропруссидом, обычно используемая при экспресс-анализе мочи, выявляет только ацетоацетат. Однако при диабетическом кетоацидозе образуется в основном β -оксибутират, вследствие чего отношение β -оксибутират/ацетоацетат вместо нормального 3:1 может достигать 8:1. После устранения ацидоза β -оксибутират превращается в ацетоацетат, который выводится с мочой и определяется при экспресс-анализе (на полосках). Поэтому кетонурия неточно отражает степень клинического улучшения и не может служить показателем эффективности лечения.

Во всех случаях диабетического кетоацидоза необходимо искать причину декомпенсации обмена веществ, например инфекцию.

Схема лечения диабетического кетоацидоза (см. табл. 179.6). Хотя тяжесть диабетического кетоацидоза бывает разной, можно использовать общую схему лечения, которая эффективна и безопасна в большинстве случаев. Количество жидкости лучше рассчитывать на 1 кг массы тела, а не на 1 м² поверхности тела, поскольку измерить рост не всегда возможно. Уже более 20 лет в крупных клиниках используют Милуокскую схему лечения диабетического кетоацидоза; при этом не наблюдалось ни одного случая гибели детей или развития у них неврологических осложнений. Эта схема предусматривает восполнение дефицита электролитов, устранение ацидоза и регидратацию при диабетическом кетоацидозе умеренной тяжести примерно за 24 ч. Стандартный дефицит воды принимается равным 85 мл/кг. Для детей любого роста этот дефицит восполняется введением жидкости в количестве примерно 4 л/м². При легком диабетическом кетоацидозе восстановление происходит за 10–20 ч (в таких случаях детям раньше позволяют пить), а при более тяжелом состоянии (согласно этой схеме) — за 30–36 ч. После устранения основных признаков диабетического кетоацидоза (при общем содержании CO₂ > 15 мэкв/л, pH > 7,30, стабилизации натриемии на уровне 135–145 мэкв/л и отсутствии рвоты) детей переводят на прием воды внутрь и подкожные инъекции инсулина. Внутривенную инфузию прекращают и первую подкожную инъекцию инсулина проводят при приеме пищи. При легком диабетическом кетоацидозе детей обычно удается выписать из реанимационного отделения уже через несколько часов, если, конечно, вне этого отделения им обеспечен надлежащий уход.

Все изменения в степени ацидоза, электролитном обмене, балансе жидкости и клиническом состоянии необходимо отмечать в медицинской карте, особенно когда больного переводят в общую палату с новыми врачами и медицинскими сестрами. Эта карта должна храниться в центральном компьютере больницы, что позволяет быстро вносить в нее новые данные, делать их легко доступными и моментально отображать критические показатели. Достаточно и прикроватной бумажной медицинской карты, если в нее своевременно вносятся нужные данные и она часто просматривается врачом. В любой такой карте должны быть графы

для результатов серийных определений электролитов, pH, уровня глюкозы и жидкостного баланса. При тяжелом диабетическом кетоацидозе кровь следует брать каждый час, а при легком или умеренном — каждые 3–4 ч.

Несмотря на безопасность такой схемы, к каждому больному *следует подходить индивидуально*. За исключением самых легких случаев, необходимо тщательно следить за возможными признаками повышения ВЧД (помутнение сознания, угнетение дыхания, усиление головной боли, брадикардия, одышка, изменение размера зрачков, отек диска зрительного нерва, изменение позы или судороги). Под рукой должен находиться маннитол, которым нужно воспользоваться при появлении первых признаков отека мозга. Следует также пристально следить за результатами лабораторных исследований, опасаясь быстрого развития гипокалиемии или гипогликемии. Лечебные мероприятия при умеренном или тяжелом диабетическом кетоацидозе нужно проводить в реанимационном отделении. Наконец, эта схема не подходит для случаев тяжелой гипернатриемии (при истинной концентрации натрия более 150 мэкв/л), которые требуют более медленной регидратации с более длительным введением изотонических растворов.

Какая-то остаточная функция β-клеток сохраняется даже при диабетическом кетоацидозе. По мере устранения гипергликемии и повышенной секреции контринсулярных гормонов эта функция может улучшаться, что требует уменьшения общей дозы инсулина, вводимой подкожно в первые дни лечения.

Гиперосмолярная кома без кетоза. Этот синдром характеризуется высокой гипергликемией (> 800 мг%), практическим отсутствием кетоза, ацидозом, тяжелым обезвоживанием, помутнением сознания или явной комой и выраженными неврологическими нарушениями (эпилептические припадки, гипертермия, гемипарез и симптомы Бабинского). Дыхание обычно поверхностное, но сопутствующий лактатацидоз может проявляться дыханием Куссмауля. Осмоляльность сыворотки, как правило, не ниже 350 мосм/кг. Гиперосмолярная кома у детей встречается редко, но у взрослых больных смертность от нее достигает 40–70%. Отчасти это связано с поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения. У больных детей довольно часто неврологические нарушения существуют исходно. Высокая гипергликемия

обычно развивается не сразу, а за несколько дней; осмотический диурез и обезвоживание вначале можно компенсировать повышенным потреблением жидкости. По мере прогрессирования этого состояния жажда перестает ощущаться, вероятно, из-за нарушения гипоталамического центра жажды вследствие гиперосмоляльности, а в некоторых случаях — из-за предсуществующего дефекта гипоталамического механизма осморегуляции.

Низкая продукция кетонов связана главным образом с гиперосмоляльностью (гиперосмолярные растворы *in vitro* препятствуют липолитическому действию адреналина) и с антилиполитическим эффектом остаточной секреции инсулина. Определенную роль может играть и прием β -адреноблокаторов. Как и при диабетическом кетоацидозе, угнетение сознания зависит от степени гиперосмоляльности сыворотки; из-за сгущения крови возрастает также опасность тромбоза мозговых артерий и вен.

Лечение гиперосмолярной комы предусматривает быстрое восполнение дефицита внутрисосудистого объема и медленное снижения осмоляльности сыворотки крови. В первые 12 ч вводят $1/2$ изотонического раствора (0,45% натрия хлорид; некоторые используют 0,9% раствор) со скоростью, необходимой для восполнения 50%-ного дефицита объема, а остальное его количество вводят в течение следующих 24 ч. Скорость инфузии и концентрацию солевого раствора подбирают с таким расчетом, чтобы обеспечить медленное снижение осмоляльности сыворотки. Когда уровень глюкозы в крови упадет до 300 мг%, раствор для регидратации заменяют на 5% глюкозу в 0,2-NS. К каждому из этих растворов следует добавлять примерно 20 мэкв/л калия хлорида, чтобы предотвратить гипокалиемию. В первые 12 ч содержание глюкозы в плазме и калия в сыворотке определяют с интервалом в 2 ч, в следующие 24 ч — с 4-часовым интервалом, что позволяет своевременно корректировать дозы вводимого калия и инсулина.

Непрерывное внутривенное введение инсулина начинают со 2-го часа инфузионной терапии. Уровень глюкозы в крови может резко падать и при введении одних только солевых растворов. В отличие от диабетического кетоацидоза, при котором инсулин короткого действия рекомендуется вводить со скоростью 0,1 ЕД/кг/ч, при гиперосмолярной коме скорость его введения должна составлять 0,05 ЕД/кг/ч.

Диетотерапия. Диета — важный компонент лечения больных с сахарным диабетом. Она приобретает особое значение в детстве и юности, когда потребление калорий должно компенсировать расходы энергии не только на повседневную активность, но и на рост и половое развитие. Диетотерапия сама по себе или в сочетании с инсулином способствует предотвращению или смягчению острых симптомов гипергликемии. Кроме того, она влияет и на развитие поздних осложнений сахарного диабета, например диабетической нефропатии. К питанию больных в детском возрасте предъявляются обычные для сахарного диабета требования с учетом необходимости компенсации дополнительных энергетических расходов. При планировании диеты больного ребенка следует учитывать его возраст, пол, массу тела, физическую активность и пищевые пристрастия, исходя из культурных и этнических традиций.

Общие *калорические потребности* ребенка, основанные на его росте или площади поверхности тела, приведены в стандартных таблицах (табл. 179.7 и 179.8). Примерно 55% общей калорийности пищи должно приходиться на долю углеводов, 30% — на долю жиров и 15% — на долю белков. Большая часть углеводов (около 70%) должна быть представлена сложными соединениями типа крахмала. Потребление сахарозы и других легкоусвояемых углеводов нужно ограничить. Переваривание и всасывание сложных углеводов занимает больше времени, и поэтому при их потреблении уровень глюкозы в крови возрастает медленно, тогда как глюкоза из легкоусвояемых углеводов, включая сладкие напитки, всасывается быстро и увеличивает амплитуду метаболических колебаний; газированные напитки не должны содержать сахара. Основное внимание следует уделять общей калорийности и общему потреблению углеводов, а не их источнику. *Расчет углеводов* — краеугольный камень питания больных сахарным диабетом. Каждая углеводная единица содержит 15 г. Больной и члены его семьи должны уметь рассчитывать содержание углеводов в разных пищевых продуктах и читать соответствующие сведения на этикетках. Это позволяет «подстраивать» дозы инсулина к количеству углеводов при каждом приеме пищи. Расчет углеводов и дозы инсулина, а также использование быстродействующих инсулинов на фоне препаратов длительного действия (ультраленте или гларгина) во многих случаях позволяют

придерживаться менее строгого режима питания. Коррекция доз инсулина в соответствии с содержанием углеводов в пище улучшает качество жизни больных.

Таблица 179.7

Калорические потребности детей и молодых людей

Возраст	ккал/кг массы тела*
Дети	
0–12 мес.	120
1–10 лет	100–75
Молодые женщины	
11–15 лет	35
≥ 16 лет	30
Молодые мужчины	
11–15 лет	80–50 (65)
16–20 лет	
Средняя физическая активность	40
Очень высокая физическая активность	50
Малоподвижный образ жизни	30

Примечание. Число в скобках — средняя величина.

* С возрастом потребность в калориях на единицу массы тела постепенно снижается.

Nutrition Guide for Professionals: Diabetes Education and Meal Planning. Alexandria, VA, and Chicago, IL, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association, 1988.

Опасения, связанные с кумулятивным эффектом сахарина, не подтверждаются современными данными. Умеренные количества этого вещества не увеличивают риск рака мочевого пузыря. В ряде продуктов содержатся и другие, лишённые питательной ценности, заменители сахара, например аспартам. Сорбитол и ксилит для этого не подходят, так как они образуются в ходе полиолового пути метаболизма глюкозы и участвуют в патогенезе некоторых осложнений сахарного диабета.

Рекомендуется пища с *высоким содержанием клетчатки и волокон*. Прием умеренного количества сахара с волокнистыми продуктами (например, хлеб из муки грубого помола) повышает уровень глюкозы в крови не больше, чем лишённые сахара продукты с низким содержанием волокон. Продолжает изучаться теория биологических эквивалентов, или «гликемического индекса» пищевых продуктов.

Потребление жиров рассчитывают таким образом, чтобы отношение полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным составляло бы не 0,3:1 (как в среднем по Америке), а 1,2:1. Поэтому жиры

животного происхождения заменяют на растительные. Для приготовления пищи лучше пользоваться маргарином и растительным, а не сливочным маслом, а в диету лучше включать нежирное мясо, птицу и рыбу вместо бекона. Наряду с ограниченным потреблением яиц это уменьшает поступление в организм и холестерина. Столь простые меры позволяют снизить уровень холестерина ЛПНП в сыворотке крови, что препятствует развитию атеросклероза. Калорийность жира должна обеспечиваться в основном мононенасыщенными жирными кислотами; на долю полиненасыщенных должно приходиться 10%, на долю насыщенных — менее 10%. Современные рекомендации по питанию детей с СД 1 приведены в табл. 179.8.

Суточное потребление калорий распределяют таким образом, чтобы 20% их приходилось на завтрак, 20% — на ланч, 30% — на обед и по 10% на каждый из трех промежуточных приемов пищи. У детей старшего возраста прием пищи между завтраком и ланчем можно пропустить, прибавив его калории к ланчу. Местные диабетологические ассоциации обычно выпускают специальные брошюры и буклеты с примерным планом питания больных детей. Ознакомление с такими материалами следует включать в программы обучения. Эти рекомендации, как правило, предусматривают возможность широкой замены отдельных пищевых продуктов в качестве источников углеводов, белков и жиров. Ограничений немного, и каждый ребенок с помощью врача и/или диетолога может выбрать продукты по своему вкусу. Особое внимание необходимо уделять регулярности приемов пищи и постоянству потребления углеводов. Иногда (например, на дне рождения или в другие праздники) можно позволить ребенку лишнее, чтобы не провоцировать непослушание или обман. В рамках общего плана питания позволительно в редких случаях съесть кусочек торта или даже конфету. Режим питания необходимо все время корректировать, приводя его в соответствие с потребностями и желаниями каждого ребенка, но при этом нельзя отказываться от общих рекомендаций (с поправками на физическую активность, пубертатное ускорение роста или беременность). Среди молодых женщин с сахарным диабетом довольно часто встречается и извращенное отношение к пище. Поэтому любые наставления по этому вопросу должны быть максимально деликатны, особенно в юношеском возрасте.

Таблица 179.8

Рекомендации по питанию детей и подростков с СД 1

Планирование лечебного питания		
Обеспечение оптимального согласия больного и родственников.		
Определение целей диетотерапии: нормальные рост и развитие, контроль уровня глюкозы в крови, поддержание оптимального питательного статуса и профилактика осложнений. Поэтапное лечение.		
Рекомендации по диете		
Рацион	Калорийность (%)	Рекомендуемое потребление в сутки
Углеводы	Не должна быть постоянной	Большое количество волокон, особенно растворимых; оптимальное количество неизвестно
Пищевые волокна	> 20 г/сут	
Белок	12–20	
Жир	< 30	
– с насыщенными жирными кислотами	< 10	
– с полиненасыщенными жирными кислотами	6–8	
– с мононенасыщенными жирными кислотами	Весь остаток калорийности жира	
Холестерин		300 мг
Натрий		Избегать избытка. При артериальной гипертонии ограничить до 3–4 г
Дополнительные рекомендации		
Энергетические потребности. Калорийность диеты следует приводить в соответствие с энергетическими затратами не менее 1 раза в 3 мес.		
Белок. Потребление большого количества белка увеличивает риск диабетической нефропатии. Ограничение белка в диете при доклинической нефропатии способствует ее обратному развитию. Поэтому на долю белка не должно приходиться более 12–20 % калорийности пищи. К нижней границе его потребления следует подходить постепенно.		
Алкоголь. Подросткам с самого начала необходимо объяснять опасность потребления большого количества алкоголя.		
Легкие закуски. Детям обычно полагается перекусывать 3 раза в день; старшие дети и подростки могут ограничиваться легкой закуской между обедом и ужином и перед сном.		
Заменители сахара. Рекомендуется использовать различные заменители сахара.		
Методики обучения. Ни одна из методик не может быть признана лучшей. Их выбор должен зависеть от того, что нужно больному. Важно знать о существовании разнообразных методик. Обучение должно проводиться постоянно с периодической проверкой усвоения материала.		
Нарушения пищевого поведения. Профилактика — лучшее лечение. На нарушение пищевого поведения могут указывать плохой контроль уровня глюкозы в крови или тяжелые приступы гипогликемии.		
Физические нагрузки. Обучению принадлежит первоочередная роль в предотвращении эпизодов гипогликемии или возрастания гипергликемии во время и после физических нагрузок.		

Connell J. E., Thomas-Doherson D. Nutritional management of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: A review by the Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. J Am Diet Assoc 1991; 91: 1556.

Мониторинг. Показателем правильного отношения к больному ребенку может служить способность родителей (а затем и самого больного) принять на себя ответственность за повседневное соблюдение инструкций. Регулярный инструктаж и частые контакты с опытными специалистами позволяют семье больного периодически менять дозы инсулина в соответствии с колебаниями диеты, физической активности и состояния здоровья ребенка, равно как и при повторных эпизодах гипогликемии или чрезмерной глюкозурии. Это придает больным и их семьям относительную независимость от врача в обычной ситуации. Тем не менее врач должен постоянно наблюдать за больным, разделяя ответственность с его семьей.

Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови — важнейший компонент мониторинга сахарного диабета. Такой контроль включает не только определение содержания самой глюкозы, но и периодическую проверку уровня кетоновых тел в моче, а также ведение стандартного дневника, куда заносятся результаты этих определений и все данные об изменении диеты и физической активности, появлении гипогликемических реакций, случайных заболеваниях, суточной дозе инсулина и другие важные сведения. При малейшем недоверии к записям в дневнике врач должен сам оценить состояние больного и в самой деликатной форме попытаться выяснить причины несовпадений результатов обследования с этими записями.

Полоски, импрегнированные глюкозооксидазой, позволяют определять уровень глюкозы в капле крови и сильно облегчают возможность ее *частых ежедневных определений*. Более точные результаты получают с помощью портативных глюкометров. Многие из них снабжены магнитной памятью, что дает возможность накапливать и анализировать данные за определенный срок и выводить их на экран компьютера. Это уточняет степень контроля гликемии и позволяет в нужном направлении изменять рекомендованный режим лечения. В продаже имеются небольшие пружинные («стреляющие») приспособления для относительно безболезненного получения проб крови. Родители больного и он сам должны уметь пользоваться всеми этими приборами и приспособлениями и определять уровень глюкозы в крови 3–4 раза в сутки: перед завтраком, обедом, ужином и перед сном. Вначале такие измерения проводят также в полночь и 3 ч ночи, чтобы исключить ночные эпизоды гипогликемии и избежать синдрома Сомоджи. В идеале концентрация глюкозы в крови должна удерживаться на уровне примерно 80 мг% натощак и 140 мг% после еды. На практике, однако, допустимы колебания от 60 до 220 мг% в зависимости от возраста больного. Постоянно выходящие за эти пределы или близкие к ним уровни глюкозы в отсутствие явных причин (физических нагрузок или погрешностей в диете) служат показанием к изменению доз инсулина. При высоком уровне глюкозы ранним утром (натощак) вечернюю дозу инсулина длительного действия увеличивают на 10–15% и/или компенсируют эффект приема пищи перед сном дополнительным введением лизпро- или аспарт-инсулина. Если уровень глюкозы в полдень превышает установленные границы, на 10–15% увеличивают утреннюю дозу инсулина короткого действия (лизпро- или аспарт-инсулина); если эта граница оказывается превышенной перед ужином, на 10–15% увеличивают дозу быстродействующего инсулина в полдень, и если содержание глюкозы возрастает перед сном, на столько же увеличивают дозу быстродействующего инсулина перед ужином. Аналогично соответствующие изменения вида инсулина и дозировок вносят при постоянно низких концентрациях глюкозы.

Измерять уровень глюкозы в крови следует не менее 4 раз в сутки. Однако у некоторых детей и подростков из-за чрезмерной физической активности или частых эпизодов гипогликемии в анамне-

зе это нужно делать более часто. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови до и через 2 ч после еды и множественные инъекции правильно подобранных доз инсулина позволяют удерживать гликемию в близких к норме границах в течение длительного времени.

Система непрерывного мониторинга уровня глюкозы регистрирует данные подкожного датчика каждые 5 мин в течение 72 ч и позволяет клиницисту получать сведения о характере колебаний тканевого уровня глюкозы за длительное время. Колебания уровня глюкозы в интерстициальном пространстве отражают перепады ее уровня в крови с запаздыванием на 13 мин; коэффициент корреляции между этими уровнями (в интервале концентраций глюкозы в крови 40–400 мг%) достаточно высок. Небольшой подкожный катетер легко устанавливается взрослыми и детьми. Информация, получаемая с помощью такой системы, дает возможность больному и медперсоналу корректировать режим инсулинотерапии и питания, повышая тем самым степень компенсации СД 1. Система непрерывного мониторинга уровня глюкозы позволяет обнаруживать бессимптомные эпизоды гипогликемии по ночам и способствует снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) без увеличения риска тяжелой гипогликемии. Несмотря на возможные ошибки, связанные с человеческим фактором, неисправностью или недостаточной чувствительностью датчика, использование этой системы в амбулаторных условиях обеспечивает возможность более точной диагностики нарушений гликемического профиля.

В бесконтактном глюкометре «*Glucowatch Biographer*» измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости основано на принципе обратного ионтофореза. Колебания этого уровня воспринимаются специальной мембраной. Прибор носят на запястье, как часы. Он регистрирует уровень глюкозы в интервале 40–400 мг% в реальном времени, т. е. усредняет показатели гликемии за предшествующие 20 мин. Его показания наиболее точны при колебаниях уровня глюкозы в крови от 70 до 280 мг%. Прибор может быть снабжен дополнительным сигнальным устройством, включающимся при ночной гипогликемии.

Надежным показателем эффективности гликемии служит содержание *гликозилированного гемоглобина*. HbA_{1c} — это одна из фракций гемоглобина, связывающая глюкозу без участия ферментов.

HbA_{1c} образуется медленно, и его уровень зависит от концентрации глюкозы в крови. Необратимое гликозилирование гемоглобина продолжается в течение всего срока жизни эритроцитов (около 120 сут). Чем выше концентрация глюкозы и чем дольше эритроциты испытывают ее воздействие, тем больше процент HbA_{1c} в общем гемоглобине. Поскольку в любой данный момент в крови присутствуют эритроциты разного возраста, контактировавшие с разными концентрациями глюкозы в течение разного времени, уровень HbA_{1c} отражает среднее содержание глюкозы в крови за предшествующие 2–3 мес. При измерении стандартными методами, при которых удаляются лабильные формы гемоглобина, на уровень HbA_{1c} не влияют отдельные эпизоды гипергликемии. Поэтому определения его уровня дают более точные представления о степени компенсации сахарного диабета за длительное время, чем измерения глюкозурии или однократные определения концентрации глюкозы в крови. Измерения HbA_{1c} следует проводить 3–4 раза в год. Чем дольше сохраняется низкий уровень HbA_{1c} (т. е. чем лучше контроль гликемии), тем меньше вероятность развития тяжелых микрососудистых осложнений СД 1 (ретинопатии и нефропатии). В зависимости от метода измерения HbA_{1c} его уровень может оказаться повышенным при талассемии (или других состояниях, сопровождающихся ростом содержания гемоглобина F) и сниженным при серповидноклеточной анемии. В отсутствие сахарного диабета уровень HbA_{1c}, как правило, не достигает 6%; его уровень 6–8,5% свидетельствует о хорошей компенсации диабета, 9–10% — об удовлетворительной компенсации, а 11% и более — о плохом контроле гликемии (табл. 179.9).

Физические нагрузки. Больным сахарным диабетом детям разрешается заниматься любым видом спорта. Главная опасность физических на-

грузок — развитие гипогликемических реакций в процессе или через несколько часов после завершения работы. Если этого не происходит, менять диету или дозы инсулина не нужно. Снижение уровня глюкозы в крови при физической нагрузке связано, по-видимому, с ускоренной утилизацией сахара мышцами. Основная причина гипогликемии в таких случаях — ускорение всасывания инсулина из мест его инъекций. Повышенный уровень инсулина тормозит печеночную продукцию глюкозы, и она перестает компенсировать ускоренную утилизацию сахара работающими мышцами. Регулярные физические упражнения улучшают регуляцию гликемии и за счет увеличения числа рецепторов инсулина. При плохом контроле гликемии интенсивные физические нагрузки могут провоцировать развитие кетоацидоза, поскольку стимулируют секрецию контринсулярных гормонов.

Перед нагрузкой можно увеличить потребление углеводов на одну углеводную единицу, а во время и после нее следует держать наготове апельсиновый сок, сладкую газированную воду или конфету. Каждый больной методом проб и ошибок и под наблюдением врача должен выработать для себя режим регулярных физических упражнений. Если они сопровождаются симптомами гипогликемии, то в день занятий можно снизить суточную дозу инсулина на 10–15%. Длительные физические нагрузки (например, бег на длинные дистанции) могут требовать снижения обычной дозы инсулина на 50% и более.

Преимущества жесткого контроля уровня глюкозы в крови. Кооперированное исследование «Жесткий контроль уровня глюкозы и осложнения сахарного диабета» убедительно продемонстрировало связь между уровнем глюкозы и поздними микрососудистыми осложнениями заболевания. Интенсивная инсулинотерапия снижала частоту

Таблица 179.9

Целевой уровень глюкозы в крови натощак, средние допустимые его колебания в течение месяца и соответствующий уровень HbA_{1c} для разных возрастных групп

Возрастная группа (лет)	Целевой уровень глюкозы в крови натощак (мг%)	Средние колебания уровня глюкозы в крови в течение месяца (мг%)	Целевой уровень HbA _{1c} (%)
< 5	100–200	180–250	7,5–9,0
5–11	80–150	150–200	6,5–8,0
12–15	80–130	120–180	6,0–7,5
16–18	70–120	100–150	5,5–7,0

Примечание. Уровень HbA_{1c} у лиц без сахарного диабета колеблется в пределах 4,5–5,7% (95%-й доверительный интервал)

развития ретинопатии, нефропатии и невропатии на 47–76%. В отдельной группе больных подростков выявлена та же зависимость. Однако подростки больше прибавляли в массе тела, и у них чаще отмечались эпизоды тяжелой гипогликемии и кетоацидоза, чем у взрослых больных. В то же время другие исследования не выявили увеличения частоты приступов тяжелой гипогликемии у детей и подростков, находящихся на интенсивной инсулинотерапии.

Эффект инсулинотерапии оценивался по степени нормализации уровня глюкозы в крови независимо от способа такой терапии. Важнейшим фактором достижения лучшей компенсации сахарного диабета у подростков и взрослых лиц признано частое определение уровня глюкозы. Для больных устанавливались индивидуальные уровни гликемии, к которым нужно было стремиться, дозы инсулина часто корректировались в соответствии с показателями содержания глюкозы в капиллярной крови, и амбулаторные больные находились под наблюдением бригады врачей. Цель состояла в максимальном приближении к нормальному уровню глюкозы в крови и исключению при этом тяжелых приступов гипогликемии. В процессе обучения больных особое внимание уделялось профилактике резких колебаний гликемии и быстрой коррекции лечебных мероприятий при обнаружении высоких или низких показателей. При невозможности предотвратить приступы гипогликемии целевые показатели уровня глюкозы пересматривались.

Развитие и тяжесть осложнений сахарного диабета во многом зависят от общей продолжительности заболевания. Тем не менее многие специалисты сомневаются в целесообразности жесткого контроля уровня глюкозы у детей дошкольного возраста, которые зачастую не умеют распознавать признаки гипогликемии, а также у школьников препубертатного возраста, которые не были включены в соответствующее исследование.

Современные методы интенсивной инсулинотерапии. Использование инсулинов короткого действия позволяет ближе имитировать резкие подъемы и быстрые спады физиологической секреции инсулина, связанные с приемом пищи. Лизпро-инсулин по своим фармакокинетическим свойствам особенно подходит для контроля уровня сахара в крови после еды. Постприандиальные подъемы гликемии контролируются при двух- или

многократных в течение суток инъекциях обычного инсулина и при использовании портативного дозатора инсулина. Введение лизпро- или аспарт-инсулина снижает частоту гипогликемических эпизодов между приемами пищи, особенно если дозы препаратов подобраны в соответствии с содержанием углеводов в пище. Такой способ инсулинотерапии подходит для детей, начинающих ходить, а также для больных, не придерживающихся строгого режима питания.

Правильный подбор дозы инсулинов короткого действия перед едой позволяет варьировать содержание углеводов в пище. Широкие колебания уровня глюкозы в крови не меняют потребности в базальной инсулинотерапии и дозах инсулинов длительного действия (ультраленте или гларгина). Стратегия заместительной инсулинотерапии исходит из необходимости присутствия малых количеств инсулина в крови на протяжении суток. Такой подход позволяет варьировать дозу гормона в соответствии с выраженностью гипергликемии, увеличивая ее при потреблении большего количества углеводов и снижая при физической нагрузке. Действительно, множественные одномоментные инъекции на фоне действия базальных препаратов лучше воспроизводят физиологические колебания уровня инсулина и глюкозы и поэтому обеспечивают лучший контроль гликемии, чем обычный режим 2–3-кратных инъекций в сутки. Разработаны алгоритмы инсулинотерапии для больных разного возраста и для разного потребления углеводов. Гибкие схемы множественных инъекций инсулина и использование портативных дозаторов инсулина улучшают контроль уровня глюкозы в крови у детей с СД 1, не увеличивая частоты тяжелых приступов гипогликемии.

Гипогликемические реакции. Основная опасность жесткого контроля уровня глюкозы в крови связана с развитием гипогликемии, поскольку введенный инсулин всасывается и действует независимо от содержания глюкозы. Использование аналогов инсулина уменьшает, но не исключает риск этого осложнения. У большинства детей с СД 1 каждую неделю возникают эпизоды легкой гипогликемии, несколько раз в год — умеренной и хотя бы раз в несколько лет — тяжелой гипогликемии. Такие эпизоды обычно непредсказуемы, но вероятность их возникновения тем больше, чем выше физическая активность ребенка, чем позже после инъекции ребенок принимает пищу и чем шире ко-

лебания уровня глюкозы в крови. Риск гипогликемий особенно высок у грудных и начинающих ходить детей, так как их активность и режим питания менее постоянны, они еще не в состоянии распознавать ранние признаки гипогликемии и не могут при появлении этих признаков сразу же принять сахар. У очень маленьких детей поэтому возрастает вероятность длительных последствий хронической гипогликемии (нарушения мозговых функций), жесткий контроль уровня сахара в крови в этом возрасте противопоказан (см. табл. 179.9).

Гипогликемия может развиваться в любое время дня и ночи. Ее симптомы и признаки иногда возникают уже при таком уровне глюкозы в крови, который в отсутствие сахарного диабета еще не считался бы сниженным (см. гл. 140). Ребенок бледнеет, покрывается потом, становится нервным и возбужденным, тянется к еде, у него развиваются тремор и тахикардия. Все это связано с компенсаторным выбросом катехоламинов, с помощью которых организм пытается преодолеть чрезмерное действие инсулина. Характерны плаксивость, раздражительность, агрессивность и непослушание. При дальнейшем снижении уровня глюкозы в крови появляются признаки голодания головного мозга: сонливость, изменения характера, помутнение сознания (умеренная гипогликемия), которые прогрессируют до апатии, судорог или комы (тяжелая гипогликемия). Длительная тяжелая гипогликемия сопровождается ослаблением чувствительности или очаговыми изменениями двигательных функций, как при инсульте, причем эти нарушения сохраняются и после восстановления уровня сахара в крови. Хотя постоянные последствия развиваются редко, симптомы тяжелой гипогликемии настолько пугают самого больного и членов его семьи, что они с опаской относятся к последующим попыткам даже умеренного контроля уровня сахара в крови.

У детей старшего возраста важную роль может играть недостаточность адреналина и глюкагона. При длительном СД 1 часто утрачивается способность секретировать глюкагон в ответ на гипогликемию. У больных относительно зрелого возраста может иметь место и недостаточность адреналина как проявление общей автономной невропатии. Это делает гипогликемию гораздо более опасной, поскольку в таких условиях исчезают ее ранние признаки, обусловленные выбросом катехоламинов. Повторные эпизоды гипогликемии при жест-

ком контроле уровня глюкозы могут усиливать дефицит контринсулярных гормонов, формируя синдром *гипогликемии без предвестников* и снижая способность восстановления нормального содержания глюкозы в крови (сопутствующая гипогликемии автономная невропатия). Исключение эпизодов гипогликемии со временем может восстановить автономные реакции на нее.

Для предотвращения таких эпизодов крайне важно, чтобы больной и члены его семьи умели распознавать ранние реакции на гипогликемию и предвидели возможность ее развития при занятиях физкультурой и спортом. Чем жестче контроль уровня сахара в крови, тем выше риск этого осложнения. Члены семьи больного ребенка должны быть настороже и уметь менять режим инсулинотерапии в предвидении приступа гипогликемии. В любое время и в любом месте, в том числе в школе и при визитах в гости, необходимо держать наготове сахар или конфету. По возможности сначала следует убедиться в том, что возникающие симптомы связаны именно с гипогликемией. Однако в большинстве случаев признаки надвигающейся гипогликемии настолько знакомы, что в предварительном определении уровня глюкозы нет нужды и можно сразу же принимать необходимые меры. От предварительных исследований нужно отказаться при малейшем подозрении на развитие умеренной или тяжелой гипогликемии. Важно не передать сладостей. Достаточно дать ребенку одну конфету (5–10 г глюкозы), стакан фруктового сока или другого сладкого напитка и через 15–20 мин проверить уровень сахара в крови. Больные, их родители и учителя должны уметь также вводить *глюкагон*, если прием глюкозы внутрь по каким-то причинам оказывается невозможным. Дома и в школе следует держать все необходимые приспособления. Ребенку с массой тела менее 20 кг глюкагон нужно вводить внутримышечно в дозе 0,5 мг, а при большей массе вводят 1 мг. Это приводит к кратковременному выбросу глюкозы из печени. Глюкагон часто вызывает рвоту, которая препятствует дополнительному введению глюкозы внутрь, если ее уровень в крови продолжает снижаться после прекращения действия глюкагона. В таких случаях показана госпитализация больного для внутривенного введения глюкозы.

Синдром Сомоджи, рассветная гипергликемия и лабильный сахарный диабет. Повышение уровня глюкозы в крови в ранние утренние часы

до завтрака может иметь ряд причин. Чаще всего это просто следствие снижения концентрации инсулина, что наблюдается у многих детей, получающих в качестве базальных препаратов инсулина средней длительности действия (NPH или ленте) перед ужином или сном. Основной причиной *рассветной гипергликемии* считают повышенную секрецию ГР и ускоренное разрушение инсулина печенью в ночные часы. Это нормальный физиологический процесс, который в отсутствие диабета компенсируется усиленной секрецией инсулина. Однако у детей с СД 1 такой компенсации не происходит и уровень инсулина в крови при использовании препаратов средней длительности действия падает. Рассветная гипергликемия обычно повторяется.

В редких случаях повышение уровня глюкозы в крови по утрам обусловлено синдромом Сомоджи (хронической передозировкой инсулина) или отражает реакцию контринсулярных гормонов на гипогликемию, развивающуюся поздней ночью или ранним утром (рикошетная гипергликемия). Но обычно не это является причиной утренней гипергликемии, поскольку при синдроме Сомоджи ночная гипогликемия у большинства детей сохраняется и в последующие часы. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы помогает выявить причину повышения ее концентрации в крови по утрам. Термином *«лабильный сахарный диабет»* обозначают заболевание с неожиданно резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, несмотря на введение больших доз инсулина. Обычно это наблюдается у девочек-подростков и сопровождается частыми рецидивами диабетического кетоацидоза. Лабильное течение сахарного диабета нельзя отнести на счет каких-то физиологических особенностей, поскольку в условиях больницы такие дети нормально реагируют на инсулин. Как правило, в этих случаях либо родственники плохо следят за больными, либо у самих больных обнаруживаются психические отклонения (включая нарушения пищевого поведения). Таких больных необходимо госпитализировать и активно исследовать психосоциальные условия их жизни.

Психологические аспекты сахарного диабета и нарушения пищевого поведения. Заболевание ребенка сахарным диабетом влияет на образ жизни и взаимоотношения всех членов его семьи. Родители обычно постоянно испытывают чувство тревоги и вины. Сами дети, особенно в подростковом воз-

расте, также испытывают аналогичные чувства, которые сочетаются с непокорностью и неприятием рекомендаций старших. Отказ от строгого соблюдения лечебного режима и плохой контроль уровня сахара в крови порождают конфликты в семье. Какие-либо специфические виды психопатии или психических заболеваний для сахарного диабета нехарактерны. Такие же затруднения наблюдаются в семьях, где имеются больные с другими хроническими заболеваниями.

Несоблюдение режима лечения. Семейные неурядицы, непослушание и постоянное чувство тревоги находят свое отражение в несоблюдении инструкций по питанию и инсулинотерапии и отказе от самонаблюдений. Намеренные передозировки инсулина, приводящие к гипогликемии, или пропуски его инъекций (нередко вместе с избыточным потреблением пищи) — все это может отражать психологическое стремление избавиться от диктата окружающих, который иногда доводит больных до попыток самоубийства. Подозрения на эмоциональный конфликт должны возникать при частом обращении в клинику по поводу кетоацидоза или гипогликемии. Обычное желание родителей перестраховаться не лучший способ соблюдения интересов больного. Необходимость строгого соблюдения режима, инъекций инсулина и ограничений в питании нередко порождают у ребенка ощущение непохожести на других и/или одиночества. Вероятность осложнений и меньшей продолжительности жизни усугубляют тревогу и страх. К сожалению, распространяются ложные слухи о высоком риске СД 1 у братьев и сестер или у потомства больных, а также об опасности беременности у молодых женщин с этим заболеванием. Даже правильная информация часто обостряет тревогу.

Многие из этих проблем можно устранить чутким отношением к больному и постоянным внушением ему чувства полноценности. Создание в разных местах групп ровесников, где обсуждаются общие проблемы, ослабляет чувства изолированности и фрустрации. Летние лагеря для больных детей (под наблюдением специалистов) — прекрасная возможность обучения и вовлечения их в общественную жизнь. В таких лагерях дети обновляют свои знания по патофизиологии сахарного диабета, учатся рассчитывать дозы инсулина, способам его введения, правильному режиму питания и спортивным занятиям, умению распознавать признаки развивающейся гипогликемии. Одновременное

присутствие многих больных одного возраста расширяет представления об их проблемах. Лечение детей и подростков с необычным течением СД 1 возможно лишь в специальных центрах.

Тревога и депрессия. Чем хуже контроль уровня глюкозы в крови, тем чаще возникают у больных симптомы депрессии, усиливается чувство тревоги и обостряются исходные психические заболевания. Плохая компенсация сахарного диабета связана и с психопатическими реакциями и нарушениями поведения в обществе, школе и дома. Тяжелая депрессия развивается у 20–26% подростков с СД 1, т. е. примерно с той же частотой, что и у подростков без сахарного диабета. Характер депрессии и ее протекание при наличии или в отсутствие диабета сходен, однако у больных СД 1 она может продолжаться дольше и возобновляться чаще (особенно у молодых женщин), чем в отсутствие диабета. Поэтому персонал, наблюдающий за больными детьми, должен пристально следить за психическим состоянием подопечных и сознавать свою центральную роль в предотвращении нарушений их психики.

Страх перед самостоятельными инъекциями и самоконтролем. Страх перед самостоятельными инъекциями инсулина (инъекционная фобия) ухудшает контроль уровня глюкозы в крови и эмоциональное состояние больных. Аналогично страх перед уколom пальца может серьезно снижать качество самоконтроля. Дети и подростки, боящиеся уколов, пропускают инъекции инсулина и/или не хотят менять места его инъекций, поскольку повторные инъекции в одно и то же место менее болезненны. В результате образуются подкожные рубцы (липогипертрофия), а инсулин, введенный в это место, обычно плохо всасывается и/или вытекает обратно, что ухудшает контроль уровня глюкозы в крови.

Нарушения пищевого поведения. Лечение СД 1 предполагает тщательный контроль потребления пищи. Кроме того, поддержание нормального уровня глюкозы в крови с помощью инсулина часто сопряжено с прибавкой массы тела. Оба этих фактора, наряду с семейными и социально-экономическими условиями жизни, могут увеличивать частоту специфических и неспецифических нарушений пищевого поведения у больных девочек-подростков. В результате ухудшается контроль гликемии и возрастает риск поздних осложнений СД 1. Нарушения диеты и недоедание у больных девочек-подростков отмечаются почти в 2 раза

чаще, чем у их сверстниц без диабета. По разным оценкам, распространенность нервной анорексии и булимии среди больных СД 1 женского пола составляет 1–6,9%. Частота менее определенных нарушений пищевого поведения и недоедания у них достигает соответственно 9 и 14%. Около 11% больных девочек-подростков, чтобы не толстеть, вводят себе меньше инсулина. Почти 42% девочек с явными нарушениями пищевого поведения пропускают инъекции, среди больных с недоеданием и без нарушений пищевого поведения это наблюдается в 18 и 6% случаев соответственно. Нарушения пищевого поведения у мальчиков-подростков с СД 1 мало исследовались, но имеющиеся данные указывают на их нормальное отношение к еде. Однако среди занимающихся спортивной борьбой мальчиков-подростков также отмечается периодическое стремление к похудению, что может привести к пропуску необходимых инъекций инсулина.

В тех случаях, когда причиной несоблюдения режима лечения становятся психологические факторы и/или нарушение пищевого поведения, необходимы консультация и наблюдение психолога. Дети и подростки с инъекционной фобией и страхом перед самостоятельной проверкой уровня глюкозы в крови должны получать помощь психотерапевта. В таких случаях помогает использование методов психической десенсибилизации и биологической обратной связи. Эти методы уменьшают болевые ощущения и снимают психологический стресс, связанный с необходимостью уколов. В большинстве лечебных центров персонал, наблюдающий за детьми с сахарным диабетом, включает психолога и психотерапевта.

Ведение больных сахарным диабетом во время инфекционных заболеваний. У детей с сахарным диабетом инфекционные заболевания встречаются не чаще, чем в его отсутствие, но они могут ухудшать контроль уровня глюкозы в крови и провоцировать развитие диабетического кетоацидоза. Кроме того, осмотический диурез при гипергликемии или рвота при диабетическом кетоацидозе увеличивают риск обезвоживания. Контринсулярные гормоны снижают эффект инсулина и повышают уровень глюкозы в крови. Если же инфекционное заболевание сопровождается отказом от пищи, то возрастает риск гипогликемии. У больных до 3-летнего возраста чаще наблюдается гипогликемия, а в более позднем возрасте чаще бывает гипергликемия, но в целом эффект инфекционного за-

Таблица 179.10

Лечение сахарного диабета при инфекционных заболеваниях

Кетоновые тела в моче	Проверка уровня глюкозы в крови и дополнительные дозы инсулина	Коррекция доз быстродействующего инсулина*	Примечания
Отсутствуют или небольшое количество**	Каждые 2 ч	Каждые 2 ч при уровне глюкозы > 250 мг%	Проверка уровня кетоновых тел при каждом мочеиспускании
Среднее или большое количество***	Каждый час	Каждые час при уровне глюкозы > 250 мг%	Проверка уровня кетоновых тел при каждом мочеиспускании. При появлении рвоты обращаться в клинику

Примечание. Базальный инсулин: гларгин или ультраленте вводят в обычной дозе и в обычное время. При уровне глюкозы ниже 150 мг% и невозможности энтерального питания дозы инсулинов НРН и ленте снижают вдвое.

Энтеральное введение жидкости: без сахара, если уровень глюкозы в крови выше 250 мг% (14 ммоль/л), и с сахаром, если этот уровень ниже 250 мг%.

Если уровень глюкозы остается повышенным после трех дополнительных доз инсулина, если уровень глюкозы остается ниже 70 мг% и ребенок не в состоянии принимать пищу, если наблюдается обезвоживание, то необходимо пригласить врача или медицинскую сестру.

* Инсулин вводят в соответствии с индивидуальным режимом инсулинотерапии. При уровне глюкозы в крови выше 150 мг% вводят обычные дозы в расчете на углеводное питание.

** При уровне кетоновых тел в сыворотке крови ниже 1,5 ммоль/л (домашнее определение с помощью коммерческого набора).

*** При уровне кетоновых тел в сыворотке выше 1,5 ммоль/л.

заболевания предвидеть невозможно. Поэтому важнейшими элементами ведения больных с СД 1 во время инфекционных заболеваний остаются частое определение уровня глюкозы в крови и соответствующая коррекция доз инсулина (табл. 179.10).

Общая цель лечения в таких случаях заключается в поддержании достаточной степени гидратации больного, предотвращении гипо- и гипергликемии и кетоацидоза. Этого можно добиться и без госпитализации, если следовать соответствующим правилам ведения больных и поддерживать телефонную связь с врачом. В тех случаях, когда справиться с кетонурией, гипер- или гипогликемией в домашних условиях не удается или у ребенка развиваются признаки обезвоживания, следует обращаться в лечебное учреждение. При выраженной кетонурии и рвоте ребенка помещают в отделение экстренной помощи, где проводят полное обследование, оценивают степень обезвоживания и по уровню электролитов, глюкозы, рН и общего СО₂ в сыворотке проверяют наличие кетоацидоза. Если уровень глюкозы в крови падает ниже 50–60 мг% (2,8–3,3 ммоль/л), а прием сахара внутрь невозможен, глюкозу вводят внутривенно, особенно если устранение кетонемии требует введения инсулина.

Ведение больных сахарным диабетом во время хирургических вмешательств. Операция может нарушать контроль гликемии точно так же, как инфекционные заболевания. Секретция стрессорных гормонов, связанная как с ожиданием

операции, так и с самой операцией, снижает чувствительность тканей к инсулину. Это приводит к повышению уровня глюкозы в крови, увеличивает потери жидкости и может провоцировать развитие диабетического кетоацидоза. Как и во время инфекционных заболеваний, окончательный результат предвидеть трудно. Для предотвращения кетоза необходимо бдительно следить за уровнем глюкозы в крови и своевременно корректировать дозы инсулина.

Глюкозу и растворы лучше вводить внутривенно. В большинстве случаев потребность в инсулине можно определить по динамике массы тела больного и уровню глюкозы в крови (табл. 179.11). Внутривенную инфузию инсулина продолжают и после операции, когда ребенок начинает пить. В это время количество вводимой жидкости постепенно уменьшают. После восстановления способности принимать пищу больных переводят на подкожные инъекции инсулина. Операции лучше проводить в первую половину дня, чтобы дать ребенку время для максимального восстановления. Если операция длится меньше часа и ожидается быстрое и полное восстановление способности больного принимать пищу, можно просто определять уровень глюкозы в крови каждый час и поддерживать нужный ее уровень быстродействующими препаратами инсулина. Если в качестве базального препарата используется гларгин, то вечером накануне операции вводят его полную суточную дозу. Если же

применяются препараты инсулина НРН, ленте или ультраленте, утром в день операции вводит $1/2$ их суточной дозы. Пока уровень глюкозы в крови не стабилизируется и не восстановится способность нормального приема пищи, выписывать ребенка из лечебного учреждения нельзя.

Таблица 179.11

Внутривенное введение инсулина во время хирургической операции

Уровень глюкозы в крови (мг%)	Скорость инфузии инсулина (ЕД/кг/ч)	Проверка уровня глюкозы в крови
< 120	0,00	Каждый час
121–200	0,03	Каждые 2 ч
200–300	0,6	Каждые 2 ч
300–400	0,08	Каждый час*
> 400	0,10	Каждый час*

Примечание. Скорость введения 5% глюкозы и 0,45% солевого раствора с 20 экв/л калия ацетата превышает подерживающую в 1,5 раза.

* Определение кетоновых тел в моче.

Поздние осложнения: зависимость от контроля гликемии

С ростом продолжительности жизни больных СД 1 увеличилась и частота осложнений этого заболевания, которые можно разделить на три большие группы: 1) микрососудистые, особенно ретинопатия и нефропатия; 2) макрососудистые — ускоренное развитие ИБС, нарушения мозгового кровообращения и атеросклероз периферических артерий; 3) невропатия, как периферическая, так и автономная, поражающая различные органы и системы. К осложнениям сахарного диабета относятся и катаракты.

Диабетическая ретинопатия — основная причина слепоты среди жителей США в возрасте 20–65 лет. При продолжительности сахарного диабета более 15 лет ретинопатия развивается у 98% больных СД 1 и у 78% больных СД 2. Катаракты (вследствие гликозилирования белков хрусталика и активации полиолового пути метаболизма глюкозы) обнаруживаются не менее чем у 5% больных моложе 19 лет. Качество компенсации сахарного диабета, несомненно, влияет на развитие этих осложнений, но важная роль принадлежит также генетическим факторам, поскольку пролиферативная ретинопатия развивается лишь у 50% больных. Самая ранняя форма диабетической ретинопатии (непролиферативная, или простая, ретинопатия)

клинически проявляется микроаневризмами сосудов глазного дна, кровоизлияниями (точечными и в виде пятен), плотными и мягкими экссудатами, расширением и фрагментацией вен и другими нарушениями микрососудов сетчатки. На этой стадии развития диабетической ретинопатии зрение сохраняется. Более тяжелая форма (пролиферативная ретинопатия) проявляется разрастанием сосудов сетчатки, их пролиферацией и фиброзом, а также кровоизлияниями — преретинальными и в стекловидное тело. Проллиферативная ретинопатия, если ее не лечить, быстро прогрессирует до полной слепоты. Основным способом лечения — полная лазерная фотокоагуляция сетчатки. При далеко зашедшем поражении глаз (массивные кровоизлияния в стекловидное тело с фиброзом и часто с отслоением сетчатки) применяют витрэктомию. В конце концов зрение полностью теряется (*инволютивная ретинопатия*). Особый вид ретинопатии представляет диабетическая макулопатия, проявляющаяся выраженным отеком дисков зрительных нервов с нарушением центрального зрения. В этих случаях может быть эффективна очаговая лазерная фотокоагуляция.

Начальное расширенное офтальмологическое исследование показано всем больным, причем при СД 2 его необходимо проводить сразу же после установления диагноза, а при СД 1 — в первые 3–5 лет после начала заболевания (но не ранее, чем в 10-летнем возрасте). При появлении симптомов нарушения зрения необходимо обратиться к офтальмологу. В дальнейшем, независимо от типа сахарного диабета, офтальмологическое исследование проводят ежегодно; врач должен обладать опытом диагностики и лечения диабетической ретинопатии.

Диабетическая нефропатия — ведущая причина ХПН в США. Большинство случаев ХПН вследствие диабетической нефропатии можно предотвратить. Диабетическая нефропатия развивается у 20–30% больных СД 1 и у 15–20% больных СД 2. В течение 5 лет после развития ХПН выживает не более 20% больных. Около 50% больных с длительным СД 1 умирает именно от нефропатии. Риск нефропатии возрастает при длительности диабета до 25–30 лет (после этого срока нефропатия развивается редко) и зависит от степени компенсации диабета и генетической предрасположенности к гипертензии. ХПН развивается только у 30–40% больных СД 1. Гликозилирование тканевых белков приводит к утолщению базальной мембраны

почечных клубочков. Диабетическая нефропатия развивается медленно. На ранней ее стадии увеличивается скорость экскреции альбумина с мочой до 30–300 мг/сут (20–200 мкг/мин). Эта так называемая микроальбуминурия может быть периодической или постоянной. Она обычно сопровождается повышением СКФ и АД и прогрессирует до явной протеинурии (скорость экскреции альбумина больше 300 мг/сут, или больше 200 мкг/мин). В этих случаях практически всегда возрастает АД. На поздней стадии нефропатии происходит дальнейшее нарушение функции почек (падение СКФ и повышение уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке крови), нарастает протеинурия и продолжает увеличиваться АД. На стадии ХПН отмечаются уремия и нефритический синдром, возникает необходимость в диализе или трансплантации почки.

Исследование почечной функции — необходимый компонент ведения больных сахарным диабетом. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, такие исследования при СД 2 нужно проводить ежегодно; у больных СД 1 ежегодные проверки функции почек начинают спустя 5 лет после начала заболевания (но не раньше пубертатного возраста). Обычно определяют скорость экскреции альбумина и креатинина за сутки или за ночь. Учитывая высокую вариабельность скорости экскреции альбумина при сахарном диабете, такие определения следует проводить повторно. Транзиторное повышение этого показателя может наблюдаться при кратковременной гипергликемии, физических нагрузках, инфекциях мочевых путей, выраженной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и резком повышении температуры тела. Экскреция альбумина заметно колеблется ото дня ко дню, и поэтому, прежде чем диагностировать микроальбуминурию и начинать лечение, необходимо, по меньшей мере, провести 2–3 исследования мочи в течение 3–6 мес. Лечение включает: 1) тщательный контроль уровня глюкозы в крови; 2) активные меры против артериальной гипертензии; 3) избирательное воздействие на артериолы путем применения ингибиторов АПФ (что снижает капиллярное давление в почечных клубочках); 4) ограничение белка в диете (поскольку высокое потребление белка увеличивает перфузию почек).

Диабетическая невропатия. При сахарном диабете поражаются как периферическая, так и ав-

тономная нервная система, причем первые признаки невропатии могут появляться у больных даже в подростковом возрасте. В основе этого осложнения лежат дефицит инсулина и гипергликемия, влияющие на различные клетки периферических нервов. Главную роль играют, по-видимому, полиоловый путь метаболизма глюкозы, неферментативное гликозилирование и/или нарушения обмена миоинозитола. Имеют значение также другие факторы: непосредственные нейротропные эффекты инсулина, ИФР, оксида азота и стрессорных белков. Периферическая невропатия развивается у подростков с длительным анамнезом сахарного диабета. Нарушение кожной температурной чувствительности на руках и ногах обычно выявляется у молодых больных даже в отсутствие неврологических симптомов. Повышение температурного болевого порога кожи рук зависит от длительности диабета, но не от степени его компенсации. Примерно у 10% больных, начиная с поздних стадий полового развития, отмечается снижение скорости проведения по чувствительным нервам и уменьшение амплитуды потенциала действия. Плохой контроль уровня глюкозы в крови, по-видимому, ухудшает состояние периферических нервов у молодых больных. В таких случаях могут наблюдаться признаки автономной невропатии, например уменьшение вариабельности сердечного ритма. Лечение (не всегда успешное) включает: 1) улучшение контроля уровня глюкозы в крови; 2) применение ингибиторов альдозоредуктазы (для уменьшения количества побочных продуктов полиолового пути метаболизма глюкозы); 3) применение антиоксиданта α -липоевой кислоты (которая ускоряет метаболизм оксида азота в тканях), а при неврологической боли — применение противосудорожных средств (лоразепам, вальпроат, карбамазепин, тиагабин и топирамат).

К другим осложнениям у детей с сахарным диабетом относятся синдром Мориака (низкорослость в сочетании с гепатомегалией вследствие перегруженности печени гликогеном), остеопения и синдром ограниченной подвижности суставов в сочетании с натянутой восковидной кожей и задержкой роста и полового развития. Синдром Мориака связан с дефицитом инсулина; применение инсулинов длительного действия значительно снизило частоту этого заболевания. Клинические его проявления включают лунообразное лицо, выпуклый живот, слабость проксимальных мышечных групп

и увеличение печени вследствие ее инфильтрации жиром и гликогеном. Синдром ограниченной подвижности суставов часто сопровождается ранней ретинопатией и нефропатией (у больных моложе 18 лет).

Прогноз

СД 1 нельзя считать доброкачественным заболеванием. Он укорачивает жизнь в среднем на 10 лет. У больных развиваются поражения глаз, почек, нервов и других органов. Рост обычно остается в пределах нормы, но половое развитие часто запаздывает, и окончательный рост может быть ниже генетического потенциала. Как показывают наблюдения на однояйцевых близнецах, раннее начало СД 1 приводит к задержке полового развития и значительному снижению роста, несмотря на якобы удовлетворительный контроль уровня глюкозы в крови. По всей вероятности, критерии компенсации СД 1 в прошлом были недостаточно строгими и достичь удовлетворительного контроля гликемии обычными методами не удавалось.

Один из подходов к решению этой трудной задачи — использование портативных дозаторов инсулина, которые можно запрограммировать таким образом, что инсулин будет поступать в организм больного импульсами, приуроченными к потреблению пищи. У специально отобранной группы больных с помощью этого способа удалось в течение нескольких лет удерживать концентрацию глюкозы в крови и другие показатели (в том числе содержание HbA_{1c}) практически на нормальном уровне. Однако такой подход пригоден лишь для высокомотивированных больных, которым можно доверить жесткий самоконтроль гликемии и которые знают о возможности поломки прибора (грозящей гипер- или гипогликемией) и инфицирования места расположения катетера.

Улучшение компенсации сахарного диабета оказывает глубокое влияние на частоту и тяжесть некоторых осложнений. В Швеции, например, установлено, что при более чем 20-летней продолжительности СД 1 частота нефропатии среди тех, у кого диагноз был установлен в 1971–1975 гг., гораздо ниже, чем среди тех, у кого заболевание было диагностировано десятилетием раньше. Хороший контроль уровня глюкозы в крови позволяет устранять и микроальбуминурию. Таким образом, прогноз зависит от степени компенсации сахарного диабета.

Трансплантация и регенерация островков поджелудочной железы

Для лечения СД 1 пытались использовать трансплантацию кусочков поджелудочной железы или изолированных островков Лангерганса. Эти операции технически сложны и сопряжены с риском рецидива заболевания и осложнений, связанных с реакцией отторжения трансплантата и иммунодепрессией. Поэтому трансплантацию кусочков поджелудочной железы, как правило, проводили больным с ХПН вместе с трансплантацией почки, требующей иммунодепрессивной терапии. У взрослых больных выполнены тысячи таких операций. Накопленный опыт и использование новых средств, подавляющих иммунные реакции, позволили удлинить срок жизни трансплантатов поджелудочной железы до нескольких лет. В это время потребность в экзогенном инсулине резко снижалась и у больных исчезали некоторые микрососудистые осложнения. Однако у детей и подростков с сахарным диабетом ХПН развивается крайне редко, и трансплантацию поджелудочной железы в качестве основного метода лечения СД 1 в этом возрасте рекомендовать нельзя. К осложнениям иммунодепрессивной терапии относится и развитие злокачественных опухолей. Некоторые средства, подавляющие реакции отторжения, особенно циклоспорин и такролимус, сами по себе токсичны для островков Лангерганса; эти вещества нарушают секрецию инсулина и могут даже вызывать сахарный диабет. Попытки пересадки изолированных островков сталкиваются с аналогичными трудностями. Исследования в этом направлении продолжаются.

Группе взрослых больных с СД 1 изолированные островки Лангерганса вводили в воротную вену печени (Эдмонтский протокол). При этом использовали иммунодепрессанты нового поколения с меньшими побочными эффектами. Из 15 больных, перенесших эту процедуру, 12 (80%) в течение года обходились без экзогенного инсулина. Осложнения иммунодепрессивной терапии были минимальны, но у некоторых больных возникали тромбозы воротной вены и кровотечения (вследствие чрескожного доступа к воротной вене); применение антикоагулянтов иногда вызывало обширные внутрипеченочные или субкапсулярные кровоизлияния, которые требовали переливания крови или операции. В 46% случаев наблюдалось

временное повышение уровня печеночных ферментов.

Радикальным методом лечения СД 1 могла бы стать регенерация островков Лангерганса, осуществляемая с помощью трех подходов:

1. Культивирование эмбриональных и панкреатических стволовых клеток, а также β -клеток *in vitro* с последующей их трансплантацией и иммунодепрессивной терапией или иммуноизоляцией.

2. Отбор собственных стволовых клеток больного из костного мозга и стимуляция их дифференцировки в β -клетки *in vitro*. Однако превратить костномозговые стволовые клетки в инсулинпродуцирующие пока не удается.

3. Стимуляция регенерации β -клеток *in vivo*. Стимуляция трансдифференцировки клеток ацинусов и протоков поджелудочной железы в β -клетки (незидиобластоз) и их пролиферации *in vivo* рассматривается как одна из возможностей лечения в основном СД 2.

Регенерационную терапию можно было бы комбинировать с другими методами лечения, включая трансплантацию островков Лангерганса, клеточную и генную терапию, а также лекарственную стимуляцию пролиферации и новообразования β -клеток. Не исключено, что в будущем все эти методы позволят излечивать сахарный диабет.

179.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2

СД 2 считается полигенным заболеванием, в развитии которого играют роль и факторы внешней среды — низкая физическая активность или высоко калорийная, богатая жирами диета. Для больных с ожирением и СД 2 характерна инсулинорезистентность скелетных мышц, повышенная продукция глюкозы печенью и сниженная реакция инсулина на глюкозу. Нарастание со временем гипергликемии объясняют повреждающим действием хронической гипергликемии (глюкотоксичность) или хронической гиперлипидемии (липотоксичность) на функцию β -клеток. При этом часто отмечается увеличение уровня триглицеридов в плазме и снижение экспрессии гена инсулина. Такой тип сахарного диабета характерен для страдающих ожирением и ведущих малоподвижный образ жизни людей старше 40 лет. Однако СД 2 часто встречается и у молодых коренных жителей Америки, равно как и у афроамериканцев, испанцев и их белых сверстников. Юношеский СД 2 представляет со-

бой одну из наиболее быстро распространяющихся форм диабета. По данным одного из медицинских центров, до 1992 г. его частота среди всех больных сахарным диабетом составляла 4%, а в 1994 г. — уже 16%. В возрастной группе 10–19 лет на долю СД 2 в 1994 г. приходилась $1/3$ всех новых случаев заболевания диабетом. На Среднем Западе США общая частота заболеваемости СД 2 среди подростков возросла в 10 раз (с 0,7 до 7,2/100 000 в год). Средний возраст манифестации заболевания составляет 13,8 года; у большинства больных наблюдается выраженное ожирение. По нашим данным, за прошедшее десятилетие частота заболевания СД 2 среди детей в возрасте 10–18 лет увеличилась более чем в 10 раз (с менее 2% до примерно 22% новых случаев диабета). Почти 70% случаев заболевания зарегистрировано среди афроамериканских подростков.

Число случаев СД 2 среди детей и подростков нарастает параллельно эпидемии ожирения. Хотя ожирение само по себе приводит к инсулинорезистентности, сахарный диабет при этом состоянии не развивается, пока секреция инсулина остается нормальной. Действительно, при одинаковой исходной гликемии реакция инсулина на глюкозу у больных всегда ниже, чем у лиц соответствующего возраста, пола и массы тела без диабета. Принято считать, что при СД 2 не происходит аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, но почти у 30% подростков с СД 2 в крови циркулируют те же аутоантитела, что и при СД 1 — антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD65), фосфотирозинфосфатазе (ICA512) и инсулину (IAA). Таким образом, присутствие этих аутоантител не исключает диагноза СД 2.

Для СД 2 абсолютная недостаточность инсулина нехарактерна, и поэтому больные, как правило, не нуждаются в экзогенном инсулине, хотя он может улучшать контроль уровня глюкозы в крови. Диабетический кетоацидоз развивается обычно лишь во время тяжелых инфекционных заболеваний и исчезает после их устранения. Среди афроамериканцев это осложнение встречается чаще, чем среди больных других этнических групп. СД 2 в большинстве случаев остается бессимптомным на протяжении многих месяцев и лет, поскольку гипергликемия не достигает той степени, при которой возникает полиурия и потеря массы тела; напротив, больные продолжают прибавлять в массу тела. Длительная гипергликемия иногда приводит

к развитию микро- и макрососудистых осложнений. СД 2 чаще встречается среди некоторых этнических и расовых групп, таких как население тихоокеанских островов, индейцы племени Пима и афроамериканцы, а также среди лиц с артериальной гипертонией и дислипотеидемией. Генетический фактор при этом заболевании играет бо, льшую роль, чем при СД 1. Конкордантность по СД 2 среди однояйцовых близнецов достигает 100 %, тогда как по заболеванию СД 1 она составляет всего 30–50 %. Генетическая основа СД 2 сложна и недостаточно выяснена. Пока не удалось обнаружить какого-либо типичного генетического признака, каким являются, например, определенные гаплотипы HLA при СД 1. Маркером инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и, в конце концов, СД 2 может быть *acanthosis nigricans*. На возможность развития этого заболевания могут указывать гирсутизм при СПКЯ преждевременное адренархе и некоторые генетические дефекты ферментов стероидогенеза, которые часто сочетаются с инсулинорезистентностью у детей и подростков (см. гл. 176).

Синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans tupa A характеризуется отсутствием ожирения или липоатрофии. Этот синдром встречается у женщин с гиперандрогенией, которая, вероятно, обусловлена гиперинсулинемией, стимулирующей синтез андрогенов в тека-клетках яичников (см. гл. 176). Нарушение толерантности к глюкозе в таких случаях может проявляться симптомами сахарного диабета. Гиперандрогении сопутствуют клинические и биохимические показатели, характерные для СПКЯ. У некоторых больных, преимущественно женщин афроамериканского происхождения с ожирением, *acanthosis nigricans* и гигантизмом, причиной инсулинорезистентности может быть снижение числа рецепторов инсулина. Гигантизм отражает, вероятно, эффект избытка инсулина, реализуемый через рецепторы ИФР-1, а не через собственные рецепторы.

Лечение. Важнейшая роль в лечении СД 2 у детей и подростков принадлежит диете. В семьях таких детей обычно не придерживаются правил здорового питания: дети едят нерегулярно, часто и обильно, вне зависимости от аппетита. Они проводят много времени за телевизором и компьютером. Поэтому первоочередные меры должны быть направлены на снижение массы тела и повышение физической активности больных. К сожалению, это помогает далеко не всегда.

Единственное лекарственное средство, пригодное для лечения СД 2 у детей, — это инсулин. Инсулинотерапия может обеспечить оптимальный контроль уровня глюкозы в крови, но часто значительно увеличивает массу тела больных. Если инсулин и приходится назначать сразу после установления диагноза, то в дальнейшем обычно удается снизить его дозу или вообще отказаться от инсулинотерапии, поддерживая контроль гликемии другими способами. В отсутствие ацидоза и обезвоживания вначале применяют инсулин в сочетании с бигуанидом метформинном, который снижает продукцию глюкозы печенью. Обычная начальная доза метформина составляет 500 мг (2 раза в сутки во время еды). При тяжелых нарушениях функции почек и печени метформин противопоказан. Поэтому перед началом лечения необходимо тщательно исследовать состояние этих органов. Препараты класса тиазолидиндионов усиливают действие инсулина, способствуя снижению печеночной продукции глюкозы и ее поступлению в мышцы и жировую ткань. Эти препараты используют в сочетании с экзогенным инсулином и метформинном. В США они не разрешены к применению у детей, поскольку могут оказывать токсическое действие на печень.

Профилактика. В связи с трудностями лечения и предотвращения осложнений сахарного диабета важнейшая роль принадлежит профилактике этого заболевания. Это особенно справедливо для СД 2, развитие которого отчетливо зависит от таких внешних факторов, как ожирение и малоподвижный образ жизни. Для предотвращения или замедления развития СД 2 у взрослых из группы высокого риска (нарушенная толерантность к глюкозе) проводится специальная программа профилактики диабета. У людей с нарушенной толерантностью к глюкозе повышение физической активности позволило снизить частоту СД 2 на 58 %, а прием метформина — на 31 % (по сравнению с плацебо). Столь разительные эффекты наблюдались у лиц обоего пола и разной расовой или этнической принадлежности. Считается, что изменение образа жизни может оказать такое же действие и у подростков с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Нарушение толерантности к глюкозе. Термином «*нарушение толерантности к глюкозе*» обозначают состояние, которое раньше называли бессимптомным, химическим, субклиническим

или латентным сахарным диабетом. Он предложен для того, чтобы избежать употребления термина «сахарный диабет», влияющего на выбор профессии, образ жизни, условия страхования и самооценку. Нарушение толерантности к глюкозе, конечно, отражает изменения в регуляции гликемии, но редко переходит в явный сахарный диабет. По данным разных авторов, это наблюдается в 0–10% случаев. Насколько степень такого нарушения определяет вероятность последующего развития сахарного диабета, неясно, но в тех немногих случаях, когда оно имело место, реакция инсулина в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе оказывалась значительно нарушенной. Обычно у таких больных выявляются аутоантитела к островковым клеткам и инсулину, а также гаплотипы HLA-DR3 или HLA-DR4. У детей с ожирением ответ инсулина в пероральном тесте на толерантность к глюкозе обычно выше, чем у их сверстников без ожирения. Таким образом, нарушенная толерантность к глюкозе при ожирении в большей степени определяется резистентностью к инсулину, а не недостаточностью его секреции.

В отсутствие сахарного диабета возрастание уровня глюкозы в ходе теста практически не зависит от возраста ребенка. Однако ответ инсулина в возрастном интервале 3–15 лет прогрессивно увеличивается и становится особенно высоким в период полового созревания. Поэтому интерпретация результатов теста на толерантность к глюкозе требует их сравнения у детей одного и того же возраста и находящихся на одной и той же стадии полового развития.

Условия проведения теста на толерантность к глюкозе должны соответствовать современным стандартам. Не менее 3 дней до этого ребенок должен получать хорошо сбалансированную диету с содержанием углеводов, обеспечивающим примерно 50% ее калорийности. Тест следует проводить натощак. Глюкозу дают в количестве 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г. Пробы крови берут до и через 1, 2 и 3 ч после нагрузки глюкозой. Произвольные критерии нарушения толерантности к глюкозе включают уровень глюкозы в плазме натощак ниже 126 мг%, а через 2 ч после нагрузки — выше 200 мг% (см. табл. 179.2). Определять содержание инсулина в сыворотке крови в ходе теста необязательно. Однако величина ответа инсулина может иметь прогностическое значение.

При нарушенной толерантности к глюкозе, но в отсутствие гипергликемии натощак повторять пероральный тест не рекомендуется. В таких случаях толерантность к глюкозе обычно остается стабильной в течение многих лет или даже улучшается. Исключения составляют дети с резко нарушенным ответом инсулина. Поэтому, если не считать мер по снижению массы тела, нарушенная толерантность к глюкозе не требует какого-либо лечения. Применять пероральные сахароснижающие средства можно только в исследовательских целях. При появлении гипергликемии натощак или характерных симптомов диагностируют СД 2, который раньше называли инсулиннезависимым сахарным диабетом (см. табл. 179.1).

179.4. ОСОБЫЕ ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Генетические нарушения функции β-клеток

Сахарный диабет взрослого типа у детей

Под этим названием объединяют несколько вариантов инсулиннезависимого сахарного диабета, характеризующихся началом в молодом возрасте (между 9 и 25 годами), аутомно-доминантным наследованием и первичным нарушением секреции инсулина. Вариант 1 (MODY 1) обусловлен мутацией гена, кодирующего ядерный фактор гепатоцитов (HNF-4α). Этот ген расположен на длинном плече хромосомы 20. В основе варианта 2 (MODY 2) лежит мутация гена глюкокиназы, расположенного на коротком плече хромосомы 7, а MODY 3 — мутация гена, кодирующего HNF-1α и расположенного на длинном плече хромосомы 12. Критерии диагностики MODY включают аутомно-доминантное наследование заболевания не менее чем в 3 поколениях и развитие сахарного диабета до 25-летнего возраста, по крайней мере у одного из членов семьи.

MODY 2 характеризуется невысокой хронической гипергликемией вследствие легкого нарушения реакции β-клеток на глюкозу. У большинства больных отмечается нарушение толерантности к глюкозе на фоне легкой гипергликемии натощак. Этот вариант поддается лечению небольшими дозами экзогенного инсулина. При мутациях генов HNF-4α и HNF-1α нарушения углеводного обмена

выражены в большей степени. Может наблюдаться не только нарушение толерантности к глюкозе, но и явный сахарный диабет, течение которого со временем часто становится все более тяжелым. Примерно 30% таких больных нуждаются в экзогенном инсулине и предрасположены к развитию сосудистых осложнений. У больных с дефектами гена глюкокиназы и MODY 2 при концентрации глюкозы в крови выше 7 мМ ответ инсулина на внутривенно вводимую глюкозу может достигать нормальных значений. Снижение активности глюкокиназы обуславливает лишь повышение порога чувствительности β -клеток к глюкозе. У больных же с MODY 1 и MODY 3 секреция инсулина нарушена в большей степени и этот дефект не преодолевается внутривенной инфузией глюкозы.

Отсутствие в семейном анамнезе аутосомно-доминантного сахарного диабета исключает диагноз MODY. Развитие заболевания в молодом возрасте в таких случаях, скорее всего, указывает на СД 1 и требует исследования соответствующих аутоантител. Легкий и медленно развивающийся СД 1 можно принять за СД 2.

Дифференциальная диагностика вариантов MODY имеет клиническое значение, поскольку при MODY 2 риск сосудистых осложнений меньше, а больным с MODY 1 и MODY 3 могут требоваться более высокие дозы экзогенного инсулина. В будущем, вероятно, появится возможность широко использовать в клинике молекулярный анализ хромосом 20, 7 и 12, что облегчит диагностику и лечение соответствующих вариантов MODY. Известен еще один вариант MODY, в основе которого лежит гетерозиготная мутация гена, кодирующего один из факторов транскрипции — фактор-1 промотора гена инсулина.

К сахарному диабету приводят также первичные или вторичные дефекты инсулиннезависимого *транспортера глюкозы GLUT-2*. Этот белок быстро переносит глюкозу в β -клетки, где она фосфорилируется под действием глюкокиназы и, в конечном счете, вызывает секрецию инсулина. Возможно, в основе феномена глюкотоксичности, характеризующегося снижением или выпадением первой фазы секреции инсулина в ответ на глюкозу, лежит вторичное уменьшение количества транспортеров GLUT-2.

MODY может быть также проявлением *полиморфизма гена гликогенсинтазы*, ключевого фермента превращения глюкозы в гликоген в мышцах.

Для этого дефекта характерна высокая степень инсулинорезистентности, повышение АД, а также сахарный диабет у большого числа родственников больного.

Сахарный диабет с митохондриальным наследованием

Причиной сахарного диабета и глухоты могут быть точечные мутации мтДНК. Одна из них та же, что обнаруживается при синдроме MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like — миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды), хотя при этом синдроме сахарный диабет отсутствует. Таким образом, фенотипические проявления одного и того же генетического дефекта могут быть разными. Еще одна форма инсулиннезависимого сахарного диабета, при которой иногда находят изменения нуклеиновых кислот в митохондриях, — синдром Вольфрама.

Синдром Вольфрама включает несхарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительных нервов и глухоту. Иногда его называют по первым буквам этих нарушений — DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness). Патология митохондрий при синдроме Вольфрама, возможно, связана с дефектом ядерного гена, картированного на коротком плече хромосомы 4. У одних больных уровень инсулина в крови резко снижен, у других — секреция гормона, судя по уровню С-пептида, сохраняется. При исследовании 2 случаев этого синдрома аутоантител к островковым клеткам обнаружено не было, но было выявлено носительство гаплотипа HLA-DR2, который принято считать «защитным» в отношении сахарного диабета. У некоторых (не у всех) больных с сахарным диабетом и глухотой найдено изменение митохондриальной тРНК. Распространенность этого синдрома — 1:770 000. Раньше всего (в первые 10 лет жизни) возникает инсулиннезависимый сахарный диабет. У 60–75% больных между 10 и 20 годами развиваются центральный несхарный диабет и нейросенсорная глухота, а затем примерно у 50% больных — нарушения мочевых путей. После 30 лет у 50–70% больных наблюдается мозжечковая атаксия и миоклония. Другие проявления синдрома включают первичную атрофию половых желез у большинства больных мужского пола и прогрессирующие нейродегенеративные изменения. Больные обычно погибают до 40-летнего возраста от дыхательной недостаточности.

Отсутствие сахарного диабета и глухоты у матери, а также ранее описанной мутации мтДНК указывает на ауtosомно-рецессивное наследование этого синдрома.

Сахарный диабет у новорожденных

Транзиторный сахарный диабет. У детей до 6-месячного возраста СД 1 развивается крайне редко. Однако уже на первой неделе после рождения возможно появление транзиторного сахарного диабета, который через несколько недель самопроизвольно исчезает. Этот синдром чаще всего наблюдается у детей с малой массой тела для своего гестационного возраста. Он характеризуется гипергликемией и выраженной глюкозурией, приводящими к тяжелому обезвоживанию, а иногда и к метаболическому ацидозу, но практически без кетонемии и кетонурии. Реакции инсулина на глюкозу и толбутамид снижены или полностью отсутствуют, хотя концентрация инсулина в плазме нормальная. После самопроизвольной ремиссии ответ инсулина на соответствующие стимулы полностью восстанавливается. По всей вероятности, в основе этого синдрома лежит задержка созревания β -клеток. Нередко у больных находят аномалии хромосомы 6. Известны случаи транзиторного сахарного диабета у второго и третьего ребенка в одной и той же семье. Иногда у больных, перенесших транзиторный диабет в грудном возрасте, позднее развивается классический СД 1. Причинно-следственная связь между этими заболеваниями сомнительна. Синдром транзиторного сахарного диабета у новорожденных следует отличать от высокой гипергликемии, которая может быть следствием гипертонической дегидратации. Последняя развивается обычно в более позднем возрасте и быстро устраняется введением гипотонических растворов; потребность в инсулине минимальна.

При острых проявлениях сахарного диабета у новорожденных необходимо вводить инсулин. Введение 1–2 ЕД/сут инсулина средней длительности действия (в 2 дробных дозах) быстро улучшает состояние ребенка и нормализует его рост и массу тела. При возникновении эпизодов гипогликемии, а также после 2-месячного возраста дозы инсулина можно постепенно снижать.

Постоянный сахарный диабет. В редких случаях агенезии поджелудочной железы сахарный диабет, проявившийся у новорожденных, сохраняется и в последующей жизни. Длительное наблю-

дение за группой больных с сахарным диабетом новорожденных показало, что почти у 50% из них заболевание было постоянным, у 30% — транзиторным, а у остальных оно рецидивировало в возрасте 7–20 лет. Масса тела при рождении большинства больных была низкой. Отмечены случаи заболевания у близнецов, а также у нескольких детей в одной и той же семье. Иногда уровень сахара в крови при рождении был нормальным, но уже в течение первого месяца жизни развивался постоянный сахарный диабет.

Дефекты гена инсулина

В основе сахарного диабета могут лежать и *дефекты гена инсулина*, при которых из-за различных замен аминокислотных остатков в молекуле проинсулина нарушается его превращение в инсулин. Эти дефекты наследуются как ауtosомно-доминантный признак и препятствуют действию инсулина на рецепторном уровне. В отличие от разных вариантов MODY и дефектов GLUT-2, которые характеризуются относительной или абсолютной недостаточностью секреции инсулина, в этих случаях уровень инсулина в плазме, измеряемый с помощью РИА, оказывается повышенным.

Генетические нарушения действия инсулина

При двух детских заболеваниях — лепречаунизм и синдром Рабсона–Менденхолла — обнаружены мутации гена рецептора инсулина.

Лепречаунизм. Этот синдром характеризуется внутриутробной задержкой роста, гипогликемией натошак и гипергликемией после еды в сочетании с резко выраженной инсулинорезистентностью. Концентрация инсулина в сыворотке крови в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе может в 100 раз превышать возрастную норму. При лепречаунизме выявлены различные дефекты рецептора инсулина, что указывает на важную роль инсулина и его рецептора в росте плода и, возможно, в морфогенезе. Однако даже при полном отсутствии рецепторов инсулина (при монозиготном наследовании миссенс-мутации соответствующего гена) органогенез сохраняется, хотя ребенок рождается с тяжелой формой лепречаунизма. Большинство больных умирают на первом году жизни.

Синдром Рабсона–Менденхолла. По клиническим проявлениям это заболевание занима-

ет промежуточное положение между синдромом инсулинорезистентности с *acanthosis nigricans* тина А и лепречаунизмом. Отмечаются выраженная инсулинорезистентность, *acanthosis nigricans*, нарушения зубов и ногтей и гиперплазия шишковидной железы. Неясно, отличается ли синдром Рабсона—Менденхолла от лепречаунизма, но больные с этим синдромом обычно живут дольше года. У больных также найдены дефекты в гене рецептора инсулина.

Сахарный диабет при муковисцидозе

Успехи в лечении муковисцидоза у детей увеличили продолжительность жизни больных. Кроме того, у больных с муковисцидозом в соответствующих центрах ежегодно исследуют состояние углеводного обмена. Все это обусловило более чем двукратный рост случаев сахарного диабета среди таких больных. Сахарный диабет обнаруживается почти у 25% подростков с муковисцидозом. Лечение этих больных резко отличается от лечения больных с СД 1 и СД 2, так как патология этих состояний различна, и, кроме того, муковисцидоз накладывает существенные ограничения на питание и медикаментозную терапию.

Для больных характерны малая масса тела и дефицит инсулина. Однако, подобно СД 2, заболевание развивается незаметно и кетоацидоз возникает редко. Аутоантитела к островковым клеткам отсутствуют. Зависимость микрососудистых осложнений от продолжительности сахарного диабета, контроля уровня глюкозы в крови и поражения легких неизвестна. Опасаться макрососудистых осложнений в этих случаях, очевидно, не приходится. Развитие и течение сахарного диабета при муковисцидозе зависит от целого ряда факторов:

- 1) частые острые и хронические инфекции периодически меняют степень инсулинорезистентности;
- 2) инфекционные заболевания и поражение легких повышают энергетические потребности;
- 3) нарушение питания укорачивает жизнь больных;
- 4) недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, несмотря на прием ферментов, приводит к нарушению процессов всасывания в кишечнике;

- 5) всасывание питательных веществ нарушается и вследствие изменения времени транзита пищи по ЖКТ;
- 6) имеются нарушения функции печени;
- 7) плохие самочувствие, желудочно-пищеводный рефлюкс, медленное опустошение желудка, непроходимость кишечника, усиленное дыхание и психологические факторы нарушают аппетит и вызывают рвоту;
- 8) в связи с обострениями заболевания потребление пищи в разные дни различно;
- 9) нарушена секреция инсулина и глюкагона.

Внешнесекреторная часть поджелудочной железы замещается соединительной и жировой тканью; многие панкреатические островки оказываются разрушенными, а в оставшихся уменьшается количество β - и α -клеток, а также клеток, секретирующих панкреатический полипептид. Ответ инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида на различные стимуляторы нарушен. Предполагается, что в патогенезе сахарного диабета при муковисцидозе играет роль и инсулинорезистентность, особенно во время острых инфекционных заболеваний.

В Дании пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили у всех больных с муковисцидозом. У больных моложе 10 лет сахарный диабет выявлен не был, но он был обнаружен у 12% больных возрасте 10–19 лет и у 48% больных старше 20 лет. По данным медицинского центра Среднего Запада (США), где у больных с муковисцидозом пероральный тест проводится ежегодно, нормальная толерантность к глюкозе установлена только у 50% детей и примерно у 25% взрослых больных. Сахарный диабет найден у 9% детей, 26% подростков и 35% больных в возрасте 20–29 лет. Гипергликемия натощак выявлена у 30% больных с сахарным диабетом. Глюкокортикоидная терапия сопровождалась временным или постоянным повышением уровня глюкозы в крови натощак у 3% детей, 11% подростков и 15% взрослых больных.

Сопутствующие гипергликемии нарушения обмена веществ обычно выражены в слабой степени, а при необходимости инсулинотерапии достаточно вводить относительно малые дозы гормона. Прогрессирующее ухудшение функции островковых клеток может приводить к развитию кетоацидоза. Инсулин применяют так же, как при СД 1, но диетотерапии препятствуют симптомы основного заболевания.

Аутоиммунные заболевания

СД 1 у детей часто сопутствует *хронический лимфоцитарный тиреодит (тиреодит Хасимото)* (см. гл. 155). Антитиреоидные антитела в сыворотке крови присутствуют у 20% больных СД 1, что в 2–20 раз превышает частоту их обнаружения у лиц без диабета. Явный гипотиреоз, однако, развивается лишь у небольшого процента больных; интервал между установлением сахарного диабета и гипотиреоза составляет примерно 5 лет. У всех детей с сахарным диабетом следует периодически пальпировать щитовидную железу и при увеличении ее размеров или плотности определять антитиреоидные антитела и ТТГ в сыворотке крови. Уровень ТТГ выше 10 мкЕД/мл указывает на нарушение функции этой железы, что требует заместительной терапии тиреоидными гормонами. Следствием гипотиреоза может быть замедление роста, которое и само по себе служит показанием к определению концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке.

При сахарном диабете в сочетании с заболеваниями щитовидной железы нельзя исключать и *надпочечниковой недостаточности*, о которой могут свидетельствовать снижение потребности в инсулине, усиление пигментации кожи и слизистой оболочки щек, пристрастие к соли, общая слабость и ортостатическая гипотония или даже явный гипoadреналовый криз. У детей младше 10 лет этот синдром проявляется крайне редко.

У детей с СД 1 часто встречается *целиакия* (глютенная энтеропатия) — еще одно аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит непереносимость глютена пищи (см. т. 4, гл. 421.8). В первые 6 лет после установления сахарного диабета она развивается примерно у 7% больных. У маленьких детей при этом обычно появляются схваткообразная боль в животе, понос и гастроэзофагеальный рефлюкс; ребенок отстает в росте и массе тела, у него возникают необъяснимые эпизоды гипогликемии. У подростков это заболевание чаще протекает бессимптомно. На целиакию указывает наличие в сыворотке крови антител к эндомизию гладких мышц и/или к тканевой трансглутаминазе на фоне нормального общего содержания IgA. Диагноз подтверждают результатами эндоскопии и биопсии тонкой кишки, при которых обнаруживается характерная атрофия ворсинок.

Антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла выявляются в кро-

ви больных СД 1 в 2–3 раза чаще, чем в отсутствие диабета. Антитела к париетальным клеткам свидетельствуют о развитии атрофического гастрита, а антитела к внутреннему фактору — о *нарушении всасывания витамина B_{12}* . Мегалобластная анемия у детей с СД 1 встречается редко.

Один из вариантов *аутоиммунного полигландулярного синдрома* характеризуется СД 1, идиопатической атрофией слизистой оболочки кишечника с воспалением и тяжелым нарушением процессов всасывания, недостаточностью IgA и наличием в крови антител ко многим эндокринным железам (надпочечникам, щитовидной, поджелудочной, паращитовидным и половым железам). У родственников больных, не имеющих сахарного диабета, с повышенной частотой встречаются витилиго, диффузный токсический зоб, рассеянный склероз, сниженный уровень комплемента и антитела к эндокринным тканям.

Эндокринные заболевания

Перечисленные в табл. 179.1 эндокринные заболевания в детском возрасте редко служат причиной сахарного диабета. Однако они могут ускорять его развитие при врожденных или приобретенных нарушениях секреции инсулина.

Лекарственные и другие средства

Иммунодепрессанты циклоспорин и такролимус оказывают токсическое действие на β -клетки. У многих больных, получающих эти средства, развивается инсулинзависимый сахарный диабет, что не позволяет применять их для прекращения аутоиммунной деструкции островков Лангерганса. Стрептозотцин и средство от грызунов «Вакор» также токсичны для β -клеток и вызывают сахарный диабет.

Генетические синдромы, включающие сахарный диабет

Инсулинзависимый сахарный диабет может быть одним из проявлений ряда редких генетических синдромов (см. табл. 179.1). Эти синдромы включают разнообразные патологические состояния — от преждевременного старения клеток, как при синдромах Вернера и Коккейна (см. гл. 138), до тяжелого ожирения с гиперинсулинемией, инсу-

линорезистентностью и нарушением толерантности к углеводам, как при синдроме Прадера–Вилли (см. гл. 29). Некоторые из них характеризуются первичными дефектами рецепторов инсулина или присутствием антител к этим рецепторам при сохранении секреции инсулина. Такие синдромы дают уникальную возможность выяснения различных причин нарушения углеводного обмена — от недостаточной секреции инсулина до снижения его действия на рецепторном и пострецепторном уровнях.

ЛИТЕРАТУРА

- Эпидемиология, этиология, патоморфология, классификация и профилактика**
- Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–9.
- Atkinson M. A., Ellis T. M. Infants diets and insulin-dependent diabetes: Evaluating the «cows' milk hypothesis» and a role for anti-bovine serum albumin immunity. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 334.
- Atkinson M. A., Maclaren N. K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.
- Bach J. F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516.
- Casares S., Brumeau T. D. Insights into the pathogenesis of type 1 diabetes: A hint for novel immunospecific therapies. *Curr Molec Med* 2001; 1: 357–78.
- Ferner R. E. Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 849.
- Froguel P., Zouali H., Vionnet N. et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. *N Engl J Med* 1993; 328: 697.
- Gottlieb P. A., Eisenbarth G. S. Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes. *Annu Rev Med* 1998; 49: 391.
- Kahn B. V. Type 2 diabetes: When insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998; 92: 593.
- Karvonen M., Tuomilehto J., Libman I. et al. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetologia* 1993; 36: 883.
- Mandrup-Poulsen T. Diabetes. *Br Med J* 1998; 316: 1221.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22: 55.
- Schatz D. A., Maclaren N. K. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1996; 276: 647.
- Solimena M., DeCamilh P. Coxsackieviruses and diabetes. *Nat Med* 1995; 1: 25.
- Weir G. C. A defective β -cell glucose sensor as a cause of diabetes. *N Engl J Med* 1993; 328: 729.
- Yoon J. W. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164: 95.
- Генетика**
- Cordell H. J., Todd J. A. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; 11: 499.
- Faas S., Trucco M. The genes influencing the susceptibility to IDDM in humans. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 477.
- Ghosh S., Schork N. J. Genetic analysis of NIDDM: The study of quantitative traits. *Diabetes* 1996; 45: 1.
- Johns D. R. Mitochondrial DNA and disease. *New Engl J Med* 1995; 333: 638.
- Owerbach D., Gabbay K. H. The search for IDDM susceptibility genes: The next generation. *Diabetes* 1996; 45: 544.
- Pratley R. E., Thompson D. B., Prochazka M. et al. An autosomal genomic scan for loci linked to prediabetic phenotypes in Pima Indians. *J Clin Invest* 1998; 101: 1757.
- Velho G., Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 233.
- Zaman M., Cassiman J. J. Reevaluation of the importance of polymorphic HLA class II alleles and amino acids in the susceptibility of individuals of different populations to type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 1998; 76: 183.
- Диабетический кетоацидоз**
- Duck S. C., Wyatt D. T. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10–4.
- Durr J. A., Hoffman W. H., Sklar A. H. et al. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 627.
- Felner E. I., White P. C. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735–40.
- Finberg L. Fluid management of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Rev* 1996; 17: 46.
- Genuth S. M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 438.
- Glaser N., Barnett P., McCaslin I. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264–9.
- Glaser N., Kuppermann N., Yee C. et al. Variation in the management of pediatric diabetic ketoacidosis by specialty training. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1125–32.
- Green S. M., Rothrock S. G., Ho J. D. et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 41–8.
- Hale P. M., Rezvani I., Braunstein A. W. et al. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86: 626.

- Harris G. D., Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia: A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1046–52.
- Linares M., Schunk J. E., Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347–51.
- Okuda Y., Adrogue J., Field J. B. et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 314–20.
- Rosenbloom A. L., Hanas R. Diabetic ketoacidosis treatment guidelines. *Clin Pediatr* 1996; 261–6.
- Rosenbloom A. L. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22.
- Tattersall R. B. Brittle diabetes revisited: The Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet Med* 1997; 14: 99.
- Лечение сахарного диабета типа 1 у детей**
- Arslanian S., Ohki Y., Becker D. J., Drash A. L. The dawn phenomenon: comparison between normal and insulin-dependent diabetic adolescents. *Pediatr Res* 1992; 31: 203–6.
- Bolli G. B., Gench J. E. The «dawn phenomenon» — A common occurrence in both non-insulin and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 746.
- Bolli G. B., Gottesman I. S., Campbell P. J. et al. Glucose counter regulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N Engl J Med* 1984; 311: 1214.
- Goldstein D. E. Understanding GHb assays: A guided tour for clinicians. *Clin Diabetes* 1986; 4: 7.
- Kaufman F. R., Devgan S., Roe T. F. et al. Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Diab Comp* 1996; 10: 6–11.
- Litton J., Rice A., Friedman N. et al. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490–5.
- Rami B., Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 838.
- Rutledge K. S., Chase H. P., Khngensmith G. J. et al. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100: 968.
- Zinman B. The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 1989; 321: 363.
- Поздние осложнения сахарного диабета у детей: зависимость от контроля уровня глюкозы в крови**
- Bojestig M., Arnqvist H. J., Hermansson G. et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15.
- Bojestig M., Arnqvist H. J., Karlberg B. E. Glycemic control and prognosis in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; 19: 313.
- Diabetes Control and Complications Trial: Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified? *N Engl J Med* 1988; 318: 246–50.
- Leslie N. D., Sperling M. A. Relation of metabolic control to complications in diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986; 108: 491.
- Lewis E. J., Hunsicker L. G., Bain R. P. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456.
- Makita Z., Radoff S., Rayfield E. J. et al. Advance-glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 936.
- Nathan D. M. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676.
- Reichard P., Nilsson B. Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304.
- Rosenbloom A. L. Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 569.
- Sandman D. D., Shore A. C., Tooke J. E. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med* 1992; 327: 760.
- The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289.
- Wang P. H. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 1993; 342: 129.
- Заболевания и синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом**
- Barrett T. G., Bunday S. E. Wolfram (DIAMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838.
- DeFronzo R. A. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. In: *Current Management of Diabetes Mellitus* / R. A. DeFronzo (ed.). — St. Louis: CV Mosby, 1998. — P. 8–13.
- Jones K. L. Non-insulin dependent diabetes in children and adolescents: The therapeutic challenge. *Clin Pediatr* 1998; 37: 103.
- Krook A., Brueton L., O'Rahilly S. Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene in an infant with leprechaunism. *Lancet* 1993; 342: 277.
- Low L., Chernausk S. D., Sperling M. A. Acromegaloid patients with type-A insulin resistance Parallel defects in insulin and insulin-like growth factor-I receptors and biological responses in cultured fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 329.
- Morrison E. Y., McKenzie K. The Mauriac syndrome. *West Indian Med J* 1989; 38: 180.
- Pinhas-Hamiel O., Dolan L. M., Daniels S. R. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608.
- Pinhas-Hamiel O., Dolan L. M., Zeitler P. S. Diabetic ketoacidosis among obese African American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 484.

- Rotig A., Cormier V., Chatelain P.* et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. *J Clin Invest* 1993; 91: 1095.
- Sullivan M. M., Denning C. R.* Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 84: 642.
- Taylor S. I., Cama A., Accili D.* et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev* 1992; 13: 566.
- Watkins P. B., Whitcomb R. W.* Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916.
- Winter W. E., Maclaren N. K., Riley W. J.* et al. Congenital pancreatic hypoplasia: A syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 1986; 109: 465.
- Winter W. E., Maclaren N. K., Riley W. J.* et al. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 285.
- Сахарный диабет у новорожденных**
- Alcolado J. C., Thomas A. W.* Maternally inherited diabetes mellitus: The role of mitochondrial DNA defects. *Diabetic Med* 1995; 12: 102.
- Blethen S. L., White N. H., Santiago J. V.* et al. Plasma somatomedins, endogenous insulin secretion and growth in transient neonatal diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 144.
- Geffner M. E., Clare-Salzler M., Kaufman D. L.* et al. Permanent diabetes developing after transient neonatal diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1095.
- Metz C., Cave H., Bertrand A. M.* et al. Neonatal diabetes mellitus: Chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483–9.
- Pagliara A. S., Karl I. E., Kipnis D. B.* Transient neonatal diabetes: Delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973; 82: 97.
- Schiff D., Colle E., Stern L.* Metabolic and growth patterns in transient neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1972; 287: 119.
- Shield J. P. H., Baum J. D.* Is transient neonatal diabetes a risk factor for diabetes in later life? *Lancet* 1993; 341: 693.
- von Muhlendahl K. R., Herkenhoff H.* Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704.
- Гипогликемия и сахарный диабет**
- Amiel S. A., Tamborlane W. V., Simonson D. C.* et al. Defective glucose counter regulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1376.
- Bergada I., Suissa S., Dufresne J.* et al. Severe hypoglycemia in IDDM children. *Diabetes Care* 1989; 12: 239.
- Bolli G. B., Fanelli C. G.* Unawareness of hypoglycemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1771.
- Cruyer P. E., Fisher J. N., Shamooh H.* Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 734–55.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–86.
- Gerich J. E.* Lilly Lecture, 1988. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 1608.
- Gschwend S., Ryan C., Atchinson J.* et al. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1995; 126: 178–84.
- McCrimmon R. J., Gold A. E., Deary I. J.* et al. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 858–61.
- Porter P. A., Keating B., Byrne G.* et al. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 366–72.
- Ryan C., Vega A., Drash A.* Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921–7.
- Shalwitz R. A., Farkas-Hirsch R., White N. H.* et al. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 116: 685–9.
- Silverstein J. H., Gordon G., Pollock B. H.* et al. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type I diabetes. *J Pediatr* 1998; 132: 944.
- Wayne E. A., Dean H. J., Booth F.* et al. Focal neurologic deficits associated with hypoglycemia in children with diabetes. *J Pediatr* 1990; 117: 575–7.
- Трансплантация поджелудочной железы и островковых клеток**
- Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C.* et al. Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1983.
- Brouhard B. H., Rogers D. G.* Pancreatic and islet replacement therapy for insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1993; 32: 258.
- Humar A., Gruessner R. W., Sutherland D. E.* Living related donor pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Br Med Bull* 1997; 53: 879.
- Larsen J. L., Stratta R. J.* Consequences of pancreas transplantation. *J Invest Med* 1994; 42: 62.
- Mitanchez D., Doiron B., Chen R.* et al. Glucose-stimulated genes and prospects of gene therapy for type 1 diabetes. *Endocr Rev* 1997; 18: 520.
- Robertson R. P., Kendall D., Teuscher A.* et al. Long-term metabolic control with pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 386.
- Ryan E. A., Lakey J. R., Paty B. W.* et al. Successful islet transplantation continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148.
- Soon-Shiong P., Heintz R. E., Mendeth N.* et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet* 1994; 343: 950.
- Sutherland D. E.* Present status of pancreas transplantation alone in non-uremic diabetic patients. *Transplant Proc* 1994; 26: 379.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- α -Галактозидаза 449
 β -Галактозидаза, недостаточность 439, 440, 443, 475
 β -Кетотилазы недостаточность 354, 360, 361
 β -клетки, дефекты, при сахарном диабете 904, 905, 906, 907, 934, 936
 α -Маннозидоз 440, 477
1,25-дигидроксивитамин D в регуляции кальциевого обмена 71
1,4- α -глюкан-ветвящего фермента недостаточность 455, 460
11-Гидроксилазы недостаточность
и гермафродитизм 890
11-Гидроксилазы недостаточность и врожденная гиперплазия надпочечников 832, 837
11-Гидроксистероиддегидрогеназы недостаточность и метаболический алкалоз 115
17-Гидроксилазы недостаточность
и врожденная гиперплазия надпочечников 832, 838
17-Гидроксипрогестерон и врожденная гиперплазия надпочечников 834
17-Кетостероидредуктазы недостаточность 891
2-Метилацил-КоА-рацемазы недостаточность 407
21-Гидроксилазы недостаточность и врожденная гиперплазия надпочечников 830, 831, 832
3-Гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы недостаточность 361, 363
3-Гидрокси-3-метилглутарил-КоА (3-ОМГ-КоА)-синтазы митохондриальной недостаточность 361, 362
3-Гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия 354, 363
3-Гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы недостаточность
длинноцепочечных жирных кислот 398
короткоцепочечных жирных кислот 399
3-Гидроксистероиддегидрогеназы недостаточность
и врожденная гиперплазия надпочечников 832, 838
и гермафродитизм 890
3-Метилглутаконил-КоА-гидратазы недостаточность 354, 360
3-Метилглутаконовая ацидурия 354, 360
3-Метилкротонил-КоА-карбоксилазы недостаточность 354, 359
3-Фосфоглицератдегидрогеназы недостаточность 373
4-Гидроксифенилпируватдиоксигеназы недостаточность 343
5-оксопролиназы недостаточность 376, 377
6-Пирувоилтетрагидроптеринсинтазы недостаточность 337, 339
 δ -Аминолевулинатдегидратаза
в биосинтезе гема 502
недостаточность 503, 506, 507
 δ -Аминолевулинатсинтаза, в биосинтезе гема 501, 502
 δ -Аминолевулиновая кислота, образование 501
A
ABCDE (первичный осмотр пострадавшего после травмы) 239
Acanthosis nigricans
при сахарном диабете типа 2 900
типа A и синдром инсулинорезистентности 935
APACHE, физиологическая система баллов 183
Artemisia absinthium, см. Полынь горькая
C
CHILD-синдром 437
D
D-ксилоза 615
Digitalis purpurea, см. Наперстянка
E
Ephedra sinica, см. Эфедра, трава

GGM₁-ганглиозидозы 439, 440GM₂-ганглиозидозы 440, 444**H**

HDR-синдром 74

и гипопаратиреоз 798

HLA антигены и сахарный диабет 903

I

I-клеточная болезнь 452

M*Mentha pulegium*, см. Мята болотная**N**

N-ацетилглутаматсинтетазы недостаточность 380

P*Pausinystalia yohimbe*, см. Йохимбе

Perrault синдром 875

pH

в диагностике нарушений кислотно-основного состояния 99, 104

нормальное значение 96

R

Richner—Hanhart синдром 343

V*Viscum album*, см. Омела

VM-26 672

VP-16 688

W

WAGR синдром, при гермафродитизме 887

X

X-сцепленный нефролитиаз 92

X-хромосома, избыток материала и высокорослость 742

A

Абакавир, лечение ВИЧ-инфицированных 704

Абеталипопротеидемия 435

при первичной надпочечниковой недостаточности 824

Абциксимаб 615

Аварийная готовность 164

Автомобильные аварии

подростки-водители 151

снижение травматизма 150

уровень смертности 146

Автомобильные сиденья, детские 150

Агенезия яичек при кариотипе XY и гермафродитизм

888

Агонисты ГнРГ, в лечении преждевременного полового развития 753

АДГ раствор, при несахарном диабете 737

Аденилосукцинатлиазы недостаточность 493

Аденинфосфорибозилтрансферазы недостаточность 492

Аденозин 615

при критических состояниях 206

Аденома альдостеронсекретирующая 846

Адреналин 615, 820, 821

дефицит, при гипогликемии 519, 530

избыточная секреция и феохромоцитомы 848

при критических состояниях 204, 206

при утоплении и состоянии, близком к утоплению 262

при шоке 216

регуляция гомеостаза глюкозы 518, 519

Адреналэктомия, при синдроме Кушинга 845

Адренархе 816

преждевременное 759

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) 650, 722

дефицит 725, 727, 732

надпочечниковая недостаточность 828

при гипогликемии 520, 529, 530

избыток 824, 826

при синдроме Кушинга 842

развитие надпочечников, влияние 813

эктопическая секреция 843

эндогенный 815

Адренолейкодистрофия 822

генетическое консультирование 415

детская церебральная форма 411

и болезнь Аддисона 412

масло Лоренцо, применение 414

мышечные спазмы 415

нарушения сна 415

неонатальная 404, 405

подростковая форма 412

рентгенологические исследования 412, 413

сцепленная с X-хромосомой 411

трансплантация костного мозга 414

Адреномиелоневропатия 412, 822

Азатадина малеат 615

Азатиоприн 615

Азитромицин 689

Азот мочевины, уровень в сыворотке крови при обезвоживании 131

Азтреонам 689

Акарбоза 616

Акинезия, при общей анестезии 294

Аконит 715

Акродерматит энтеропатический 356

Акромегалия 744

Активины 854

Активированный уголь 616

Акт о неотложном медицинском лечении и трудовой деятельности 164

- Акупунктура, в терапии боли 321
 Алкалемия 103, 116
 Алкалоз, определение 103
 Алкаптонурия 344
 Алкоголь, употребление и зависимость
 и поздняя кожная порфирия 510
 и риск утопления 255
 при гипогликемии 533
 при гипофосфатемии 93
 травмы в автомобильных авариях 149
 Аллена тест 176, 207
 Аллопуринол 616
 Алпразолам 616
 Алпростадил 616
 Алфентанила гидрохлорид 616
 в периоперационном лечении 296, 301
 Альбинизм 345
 глазной 347
 классификация 346
 кожно-глазной (полный) 346
 недостаточность тирозиназы 346
 неполный 347
 нормальная активность тирозиназы 346
 отсутствие тирозиназы 346
 очаговый 347
 рыжий 346
 синдром Варденбурга 347
 частичный 347
 Альбумин 763
 в лечении ожогов 276
 в составе жидких сред организма 40
 Альбумин человеческий 617
 Альбутерол 617
 при гиперкалиемии 65
 Альвеолярная вентиляция 220
 уравнение 220
 Альвеолярно-артериальный градиент кислорода 220
 Альвеолярный газ 219
 Альглюцераз 617
 Альдостерон 46, 816
 аденомы альдостеронсекретирующие 846
 в регуляции секреции калия 61
 действие 819
 дефицит 107, 822, 826, 833
 избыток, см. Гиперальдостеронизм
 регуляция секреции 816
 синтез 814, 815
 Альдостеронсинтазы недостаточность 840
 Альтернативные методы лечения 711, 712, 713, 714, 715
 Амантадин 702
 Амикацина сульфат 689
 Амило-1,6-глюкозидазы недостаточность 531
 Аминокaproновая кислота 617
 Аминофиллин 617
 Амiodарон при критических состояниях 206
 Амiodарона гидрохлорид 618
 гипотиреоз, спровоцированный 775
 зоб, спровоцированный 781, 784
 Амитриптилина гидрохлорид 619
 в обезболивании 323
 Аммиак как буфер 99, 101
 Аммония хлорид 619
 Амнезия, при общей анестезии 294
 Амниотическая жидкость, нормальные значения показателей 593
 Амоксициллин 689
 Амоксициллин/клавуланат 689
 Ампициллин 689
 Ампициллин-сульбактам 690
 Ампренабир 704
 Амринона лактат 619
 при шоке 216, 217
 Амфотерицин В 700
 Аналгезия, см. Обезболивание
 Анализ кала, нормальные значения показателей 590
 Анализ крови, нормальные значения показателей 548
 Анализ мочи
 нормальные значения показателей 582
 уровень гликозаминогликанов 483
 Анализ мочи, у тяжело больных детей 144
 Анализ рациона, ориентировочный состав продуктов 597
 Анализ спинномозговой жидкости, нормальные показатели 591
 Анальфаипопротеидемия семейная 434
 Ангиотензин II, при шоке 217
 Андерсен болезнь 460
 Андрогены
 действие 819
 действие во время беременности, гермафродитизм 886
 избыток в постнатальном периоде 834
 избыток в пренатальном периоде 833
 нарушения действия 892
 новообразования яичников андрогенпродуцирующие 883
 регуляция секреции 816
 синтез 814, 815
 Андростендион
 при врожденной гиперплазии коры надпочечников 834
 регуляция 816
 Анемия
 анестезия, осложнения 312
 связанная с остановкой сердца 205
 Анестезирующие препараты
 для внутривенного введения 300
 ингаляционные 296, 297
 местные, см. Местные анестетики
 Анестезия 291
 бдительность 295

- влияние специфических болезней 293, 310
 - восстановление после наркоза 306
 - голодание перед операций 313
 - злокачественная гипертермия 308
 - индукция 295
 - информированное согласие 314
 - используемые препараты 295, 296
 - местная, см. Местные анестетики
 - мониторинг во время операции 304
 - определение 295
 - осложнения: во время индукции 302
 - осложнения: в ОЛНП 307
 - период поддержания 303
 - поддержание водного баланса 304, 305
 - предварительная оценка 310
 - анамнез 292
 - дыхательные пути 311
 - неврологические и поведенческие проблемы 312
 - опухоли средостения 311
 - сердечно-сосудистая система 311
 - синдром Дауна 311
 - присутствие родителей во время введения в наркоз 303
 - регионарная 295, 315, 327
 - седация 294, 295, 315, 316
 - снижение риска 316, 317
 - физиологическая поддержка 295
 - физиологическая реакция 291, 296
 - цели 291, 292
- Анионный интервал, в диагностике метаболического ацидоза 106, 110, 111
- Антибиотики 689
 - в лечении ожогов 277, 278
- Антигемофильный фактор, человеческий 619
- Антидигоксин 619
- Антидиуретический гормон (АДГ, аргинин-вазопрессин) 723, 816
 - дефицит, при несахарном диабете 733
 - секреция 44
 - избыточная 738, 740
 - регуляция 734
- Антимикобактериальные препараты 699
- Антипаразитарные средства 707
- Антипирин и бензокаин 620
- Антиретровирусные препараты 704
- Антитела, см. Аутоантитела, Иммуноглобулин
- Антитела к тиреоглобулину 778
- Антитела тиреоблокирующие 778, 779
 - материнские, как причина гипотиреоза 767
- Антитиреоидные средства
 - при болезни Грейвса 789
 - спровоцированный зоб 781
- Антитромбин III 620
- Анурия, инфузионная терапия 128, 129
- Аплазия клеток Лейдига и гермафродитизм 889
- Аплазия сперматогенного эпителия 858
- Апноэ послеоперационное 309
- Апопротеин А-I
 - дефицит 434
 - мутации 434
- Апопротеин В-100, семейный дефект 429
- Апопротеин С-II, недостаточность 433
- Аргиназы недостаточность 380, 385
- Аргинин при гипераммониемии 381, 382
- Аргинина гидрохлорид 620
- Аргининсукцинатлиазы недостаточность 380, 384
- Аргининсукцинатсинтетазы недостаточность 380, 384
- Аритмия
 - лекарственная терапия 206
 - угрожающая жизни: лекарственная терапия 204, 206
 - угрожающая жизни: протокол реанимации 189, 190, 191, 192, 193
- Ароматаза
 - избыток, связанная гинекомастия 869
 - недостаточность, причина гермафродитизма 886
- Артериальная катетеризация 175, 176
- Артериальное давление
 - измерение 187, 188
 - мониторинг 175, 176
- Аскорбиновая кислота 620
- Аспарагиназа 620
- Аспарагиновая кислота, расстройства метаболизма 389, 390
- Аспартилглюкозаминурия 441, 475
- Аспирация
 - инородного тела, реанимация 197, 198
 - при утоплении 258
- Аспирин 621
 - в обезболивании 322, 323
- Астемизол 621
- Астма
 - влияние при анестезии 310
 - применение лекарственных растений 712
- Астроцитомы и преждевременное половое развитие 754
- Ателектаз, послеоперационный 307
- Атенолол 621
- Атипичное телархе 759
- Атоваквон 707
- Аторвастатин кальция 621
- Атракурия бесилат 622
- Атропина сульфат 622
 - при критических состояниях 206
 - при неотложных состояниях 204
- Аттапульгит 622
- Ауранофин 622
- Ауротималат натрия 623
- Ауротиоглюкоза 623
- Аутоантитела, при сахарном диабете 908
- Аутоиммунная болезнь Аддисона 824
- Аутоиммунная недостаточность яичников 877

- Аутоиммунное повреждение, при сахарном диабете
 типа 1 905, 906
 Аутоиммунные заболевания и сахарный диабет 940
 Аутоиммунный гипопаратиреоз 802
 Аутоиммунный полигландулярный синдром
 типа I: гипокальциемия 74
 Аутоиммунный полигландулярный синдром, при бо-
 лезни Аддисона 825
 Аутоиммунный полигландулярный синдром и сахар-
 ный диабет 940
 Аутоиммунный сахарный диабет, *см.* Сахарный диабет
 типа 1
 Аутоиммунный тиреоидит 778
 зоб 784
 при гипотиреозе 774
 сахарный диабет 940
 Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз 74, 798, 801
 Аутосомно-доминантный гипофосфатемический
 рахит 92
 Аутосомно-рецессивный гипопаратиреоз 74, 800
 Афроамериканцы
 факторы риска детского травматизма 150
 Ацетазоламид 623
 при метаболическом алкалозе 118
 Ацетаминофен 623
 в обезболивании 322, 323
 Ацетат алюминия 623
 Ацетилсалициловая кислота, *см.* Аспирин
 Ацетилцистеин 624
 Ацидемия
 изовалериановая 354, 355, 357
 метилмалоновая 354, 355, 366
 метилмалоновая: гомоцистинурия 354, 368
 определение, *см.* также Ацидурия
 органическая 353, 355
 пропионовая 354, 355, 365
 Ацидоз, *см.* также Кетоацидоз
 дыхательный 118, 120
 лактатацидоз 107
 дифференциальная диагностика 470
 нарушения промежуточного обмена углеводов,
 связь 468, 469
 причины 468
 метаболический, *см.* также Метаболический ацидоз
 определение 103
 связанный с остановкой сердца 205
 Ацидурия
 3-гидрокси-3-метилглутаровая 355, 361, 363
 3-метилглутаконовая 354, 360
 D-глицериновая 369, 370
 L-глицериновая 372
 N-карбамил-β-аминоацидурия 497
 аргининиянтарная 380, 384
 гамма-гидроксимасляная 376, 378
 глутаровая типа I 387, 388
 глутаровая типа II 400
 мевалоновая 361, 364, 437
 легкая форма 364
 наследственная оротовая 496
 Ацикловир 702
 Ацил-КоА-дегидрирования множественная недостаточ-
 ность 400
 Ацил-КоА-дегидрогеназы недостаточность 532
 длинноцепочечных жирных кислот 397
 жирных кислот с длинной и очень длинной цепью
 397
 короткоцепочечных жирных кислот 398
 среднецепочечных жирных кислот 394
Б
 Баклофен 624
 при спазмах 415
 Бактериемия, сопутствующая лихорадка 144
 Баллонный катетер 175, 177, 178
 термодилуционный 177, 178
 Балльная система терапевтического вмешательства
 183
 Барбитураты, при анестезии 296, 300
 Барта синдром 360
 Бартера синдром
 при гипокалиемии 67
 при гипомагниемии 86
 при метаболическом алкалозе 115
 Бдительность, при общей анестезии 295
 Бедность как фактор риска детского травматизма 150
 Бедренная артерия, канюлирование 207
 Бедренная вена, канюлирование 203, 204
 Беквита—Видемана синдром
 гиперинсулическая гипогликемия 529
 связанная макросомия 747
 Беклометазон 624
 Белок
 непереносимость лизинурическая 388
 непереносимость семейная 388
 потребление
 при гипераммониемии 381
 при глутаровой ацидурии типа I 388
 при изовалериановой ацидемии 357
 при лизинурической непереносимости белка
 389
 при метилмалоновой ацидемии 367
 при пропионовой ацидемии 365
 потребность у тяжело больных детей 229
 Белый зрачковый рефлекс, *см.* Лейкокория
 Бензатропина мезилат 624
 Бензилпенициллолил-полилизин 625
 Бензоат, при гипераммониемии 381, 382
 Бензодиазепины
 в анестезии и периоперационном лечении 296 302
 при критических состояниях 236
 Бензоилпероксид 625
 Бензокаин 625

- Бензонатат 625
Берактант 625
Беременность
 гиперфенилаланинемия 338
 гипопаратиреоз 800
 гипотироксинемия 783
 действие андрогенных препаратов 886
 фенилкетонурия 338
Бетаметазон 626, 821
Бетанехол 627
Бикарбонат, *см.* также Натрия бикарбонат
 в лечении метаболического ацидоза 112
 нарушения кислотно-основного состояния 103, 104
 почечная реабсорбция 99, 100
 уровень при дыхательном ацидозе 121
 уровень при дыхательном ацидозе 119
 чрезмерное потребление, причина метаболического ацидоза 116
Билирубиновая энцефалопатия, *см.* также Гипербилирубинемия, Желтуха
Биодоступность 606, 609
Биологическое развитие, *см.* Физическое развитие
Биоптерин, определение уровня при гиперфенилаланинемии 339
Биотин 627
 дефицит, множественная недостаточность карбоксилаз 355, 358
 метаболизм 354
 при пропионовой ацидемии 366
Биотинидазы недостаточность 354, 358
 пируваткарбоксилазы недостаточность, вызванная 472
Бисакодил 627
Биспектральный индекс 180
Блеомицин 627
Болезнь Аддисона
 адренолейкодистрофия 412
 аутоиммунная 824
 клинические проявления 826
 лечение 827
Болезнь полиглюкозанных телец 455, 460
Боль
 восприятие 318
 во время коротких процедур 327
 клиническая оценка 318
 невропатическая 331
 при болезни Фабри 448
 при хронической болезни 329
 рецидивирующая 330
Большая подкожная вена, катетеризация 202
Борец аптечный, *см.* Акониит
Брадикардия, протокол реанимации 193, 194
Бретилий 627
Бромкриптин, при гиперсекреции пролактина и гормона роста 746
Бромфенирамин 627
Бронхоспазм, при введении в наркоз 303
Будесонид 628
Буметанид 628
Бупивакаин 628
Бупропион 628
Бусульфан 628
Буферная система бикарбонатдвуокись углерода 97
Буферные системы
 костные 98
 мочи 99, 100, 101
 определение 96
 физиологические 97
Быстрая последовательная интубация (БПИ) 201, 202
- В**
Вазодилаторы, при шоке 218
Вазопрессин 629
 при неотложных состояниях 204
 при шоке 213
Валериана 713
Валин, нарушения метаболизма 353, 354, 355
Вальпроевая кислота 629
Ванкомицин 690
Варденбурга синдром, альбинизм 347
Вариегатная порфирия 506, 513
Варфарин 629
Векуроний 629
Векурония бромид 296
Велокардиоцефальный синдром
 и гипопаратиреоз 800
Велосипедная травма 147
 предупреждение 152
 уровень смертности 146
Вена наружной стороны стопы, катетеризация 202
Венлафаксин 629
Веновенозная гемофильтрация, непрерывная 229, 247
Венозная катетеризация 175, 176
Вентиляция, *см.* также Дыхание
 альвеолярная 220
 высокочастотная, при остром респираторном дистресс-синдроме 247
 газовый обмен 219
 искусственная, *см.* Искусственная вентиляция легких
 мертвая зона 220
 с помощью дыхательного мешка 196
Вентиляция и перфузия
 несоответствие 220
 отношение 220
Вентрикулостомия 181
Верапамил 630
Взаимодействие аппарата искусственного дыхания и пациента 223
Взрослый респираторный дистресс-синдром, *см.* Респираторный дистресс-синдром
Вигабатрин 630

- Видарабин (Ара-А) 703
 Вильсона болезнь, гипокальциемия 74
 Вильямса синдром 809
 Вильямса синдром, гиперкальциемия 82
 Винбластин сульфат 630
 Винкристин 630
 Вирилизация
 кариотип 46,XX 885
 недостаточная, кариотип 46,XY 887
 нормальная 853
 при врожденной гиперплазии коры надпочечников 830, 831
 при опухолях яичников 882
 при смешанной дисгенезии гонад 875
 Висмута субсалицилат 630
 Витамин А 630, 631
 Витамин D
 высокое потребление: гиперкальциемия 80
 в регуляции кальциевого обмена 71
 дефицит: гипокальциемия 75
 дефицит: гипофосфатемия 93
 дотации, при сахарном диабете 799
 пищевые источники 71
 Витамин D, избыток при гиперкальциемии 80
 Витамин В₁₂ 684
 Витамин Е 631
 Внеклеточная жидкость, объем 39, 40
 Внутренние органы, трансплантация 252
 Внутривенное введение жидкостей, *см.* Инфузионная терапия
 Внутривенное введение препарата 612
 Внутривенные препараты для анестезии 300
 Внутриклеточная жидкость, объем 39, 40
 Внутрикостное канюлирование, при реанимации 203, 207
 Внутрилегочный шунт 220
 Внутрисосудистый объем 40
 Внутритробные инфекции, *см.* Инфекции, внутритробные
 Внутрочерепное давление
 мониторинг, в отделениях интенсивной терапии 175, 180, 181
 повышенное: снижение 236
 повышенное: у детей в критическом состоянии 234
 Вода
 водопроводная, ошпаривание 154
 в поддерживающей инфузионной терапии 125, 126, 127
 дефицит: гипернатриемия 49
 дефицит: при обезвоживании 131
 дефицит: расчет 52
 общее содержание в организме 39, 40
 плазмы 39, 40
 потери: свободной воды 48
 потери: с мочой 43
 потребление, регуляция 43
 Водная интоксикация, при состоянии, близком к утоплению 259
 Водород
 в диагностике нарушений кислотно-основного состояния 96
 почечная секреция 101, 102
 Воздушный медицинский транспорт 160, 169
 Возраст и факторы риска детского травматизма 149
 Волдыри, при ожогах 276
 Волмана болезнь 438, 451
 Волокна пищевые
 при гиперлиппротеидемии 423
 при сахарном диабете 922, 923
 Волосы лобковые, преждевременное половое оволосение 759
 Вольмана болезнь 851
 первичная надпочечниковая недостаточность 824
 Вольфа—Чайкова эффект 784
 Вольфрама синдром
 несахарный диабет 735
 сахарный диабет 937
 Воспаление легких 186
 Восполняющая инфузионная терапия 129, *см. также* Обезвоживание
 Восстановление проходимости дыхательных путей
 искусственная вентиляция легких, *см.* Искусственная вентиляция легких
 при неврологической стабилизации 235
 при реанимационных процедурах 196, 197, 198, 199
 при травме 196, 239
 эндотрахеальная интубация, *см.* Эндотрахеальная интубация
 Врачебный кабинет, подготовка, в службах неотложной помощи 158
 Время наполнения капилляров 188
 Врожденная агенезия яичек 857
 Врожденная артроофтальмопатия, *см.* Синдром Стиклера
 Врожденная гипоплазия надпочечников 822
 Врожденная эритропоэтическая порфирия 503, 509
 Врожденные аномалии, *см.* Пороки развития врожденные
 Врожденные дефекты обмена веществ, *см.* Метаболические нарушения
 Врожденный гипертиреоз 790, 791
 Врожденный гипотиреоз, *см. также* Гипотиреоз, врожденный
 Врожденный зоб 781, 782
 Вульвит, *см. также* Вагинит
 Вызванные потенциалы ствола мозга 180
 Выписка из отделения детской интенсивной терапии 167
 Высокий анионный интервал, метаболический ацидоз 106, 110
 Высокородность 741
 дифференциальная диагностика 741

- конституциональная 743
синдромальная 743
- Высоочастотная вентиляция легких, при остром респираторном дистресс-синдроме 247
- Г**
- Г-КСФ 680
- Габалентин 631
в обезболивании 323
- Газовый обмен, оценка 188
- Газы артериальной крови, концентрация
мониторинг 177
нормальная 104
при нарушениях кислотно-основного состояния 104, 105
при респираторном дистресс-синдроме 221
- Галактоза
источник поступления в организм 454
метаболизм 453, 465
метаболизм: нарушения 456, 465
- Галактоземия, с недостаточностью трансферазы 456, 466
- Галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы недостаточность 456, 466
- Галактокиназы недостаточность 456, 467
- Галактосиалидоз 475
- Галактоцереброзидазы недостаточность, при болезни Краббе 450
- Галоперидол 631
в обезболивании 323
- Галотан
при анестезии 297, 299
- Гамартома гипоталамуса, и преждевременное половое развитие 754, 755
- Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дефекты обмена 376, 378
- Гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) трансаминаза, недостаточность 378
- Гамма-гидроксимасляная ацидурия 376, 378
- Гамма-глобулин 631
- Гамма-глутамиловый цикл 376
- Гамма-глутамилтранспептидазы недостаточность 377
- Гамма-глутамилцистеинсинтазы недостаточность 377
- Ганцикловир 703
- Гвайфенезин, см. Глицерола гвайаколат
- Гексозаминидазы недостаточность, при GM₂-ганглиозидозах 444
- Гем(ы)
биосинтез 500, 501
биосинтез: строение 504
биосинтез: ферменты и гены 502
строение 500
- Гемангиомы печени и гипотиреоз 775
- Гемин, при порфирии 509
- Гемодиализ
при гипераммониемии 382
при метаболическом ацидозе 112
- Гемодинамический мониторинг 175, 176
- Гемоперфузия, см. Гемосорбция
- Геморрагической шоковой энцефалопатии синдром 215
- Гемоторакс 240
- Гемофильтрация непрерывная веновенозная 229, 247
- Гемохроматоз, при гипокальциемии 74
- Гендерсона–Гассельбальха уравнение 97
- Генератор импульсов ГнРГ 749
дополнительный, при преждевременном половом развитии 754
- Генетическое консультирование при аденолейкодистрофии 415
- Гениталии, обследование при неотложных состояниях у детей 143
- Гентамицин 690
- Гепарин, нефракционированный 632
- Гепатобластома, гонадотропинсекретирующая, и преждевременное половое развитие 756
- Гепатозэритропоэтическая порфирия 503, 506, 512
- Гермафродитизм 884, 885
46.XY 889
истинный 895
кариотип 46,XX 885
кариотип 46,XY 887
нарушения действия андрогенов 892
нарушения дифференцировки яичек 887
недостаточность гормонов яичек 889
определение 835
при врожденной гиперплазии коры надпочечников 830, 831, 886
при смешанной дисгенезии гонад 875
хирургическая коррекция 837
этиологическая классификация 885
- Герса болезнь 455, 460
- Гетчинсона–Гилфорда синдром 499
- Гиалуронидаза 632
- Гигантизм
опухоли гипофиза, влияние 741
повышенная секреция гормона роста 744
церебральный 746, 747
- Гидралазин 632
при шоке 218
- Гидрокортизон 632
при врожденной гиперплазии надпочечников 836
при гипогликемии 535
при дефиците АКТИГ 732
при надпочечниковой недостаточности 827
- Гидроксизин 632
- Гидроксиметилбилан, образование 502
- Гидроксимочевина 633
- Гидроксипролин, нарушения метаболизма 374
- Гидроксихлорохин 633
- Гидроксокобаламин, витамин В₁₂ 633
- Гидроморфон 633
указания к начальной дозировке 326

- Гидрохлортиазид 633
- Гинекомастия 868
семейная 869
физиологическая пубертатная 869
- Гинго билоба 712
- Гиосциамин 634
- Гиперальдостеронизм
глюкокортикоидчувствительный 115, 840
и гиперплазия коры надпочечников 846
первичный 846
при гипокалиемии 66
- Гипераммониемия 379
генетические причины 379
диагностика 380, 381
и гиперинсулинизм 528
клинические проявления 379
лечение 381, 382
преходящая, у новорожденных 386
цикл мочевины 379, 380
- Гипераммониемия-гиперорнитинемия-гомоцитруллин-
емия 386
- Гиперандрогения функциональная, при поликистозе
яичников 878
- Гипераргининемия 380, 385
- Гипервентиляция, при дыхательном ацидозе 121
- Гиперволемиическая гипонатриемия 55, 58
- Гиперволемиа, причины 47
- Гипергаммаглобулинемия D 364
- Гипергидроксипролинемия 374
- Гипергликемия
вследствие погружения в воду 260
и гипонатриемия 740
и сахарный диабет типа I 909, 917
и сахарный диабет типа II 934
при утоплении и близких состояниях 258
- Гиперглицинемия
без кетоза 369
младенческая форма 370
неонатальная форма 369
поздно проявляющаяся форма 370
преходящая форма 370
с кетозом 365, 369
- Гиперинсулинемическая гипогликемия 519, 523, 524
хроническая 523
- Гиперинсулинемия у детей матерей с сахарным диа-
бетом 521
- Гиперкалиемия 62
диагностика 64
клинические проявления 63
лечение 64
ложная 62
при метаболическом ацидозе 62
при надпочечниковой недостаточности 826
при сахарном диабете 919
связанная с остановкой сердца 205
этиология и патофизиология 61, 62
- Гиперкальциемический криз 807
- Гиперкальциемия 79
диагностика 83
дифференциальная диагностика 807, 808
длительная обездвиженность 810
идиопатическая, грудного возраста 809
инфузионная терапия 84
и гормоны паращитовидных желез 806, см. также
Гиперпаратиреоз
клинические проявления 83
лечение 84
от длительной неподвижности 82
паранеопластическая 809
семейная гипокальциурическая 81, 806
у матери, и связанная гипокальциемия 73
этиология и патофизиология 79, 80
- Гиперкапния
метаболический алкалоз 114
пермиссивная 227
пермиссивная: при остром респираторном дистресс-
синдроме 246
- Гиперлиппротеидемия
вторичная 427
лечение 421
вопросы безопасности 426
диета 421, 424
изменение стиля жизни 423
медикаментозная терапия 423, 424, 425
типа III 431
типа V 433
- Гиперлиппротеидемия семейная смешанная 430
- Гипермагниемия 88
- Гиперметионинемия 351
- Гипернатриемия 49
диагностика 51
инфузионная терапия 51, 52
клинические проявления 50
лечение 51, 52
обследование больного 735
центральный несахарный диабет 735
этиология и патофизиология 49
- Гипероксалурия 371
типа I 371
типа II 372
- Гиперорнитинемия 386
- Гиперосмоляльность 734
- Гиперосмолярная кома без кетоза 920
- Гиперпаратиреоз 806
гиперкальциемия 79, 807
дифференциальная диагностика 807
клинические проявления 807
лабораторные исследования 807
лечение 808
неонатальный 806, 807
новорожденных 79
прогноз 808

- с опухолью челюсти, синдром 806
 - третичный 80
 - этиология 806, 808
- Гиперпигментация, при надпочечниковой недостаточности 826
- Гиперпитuitarизм 741
- Гиперплазия коры надпочечников
 - врожденная 822, 830, 831, 832
 - генетика 830
 - клинические проявления 832, 833
 - лабораторные исследования 832, 834
 - лечение 832, 836
 - массовое обследование новорожденных 835
 - нарушения формирования половых органов 831, 886
 - пренатальная диагностика и лечение 835
- гиперальдостеронизм 846
- липоидная 832, 839
- липоидная: нарушения формирования половых органов 889
- при метаболическом алкалозе 115
- при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта 758
- Гиперпролактинемия 744
- Гиперпролинемия 374
- Гиперсекреции АДГ синдром
 - гипонатриемия 55, 59
 - критерии диагностики 56
- Гипертермия, при анестезии 308
- Гипертиреоз 786, *см. также* Грейвса болезнь
 - апатичный (скрытый) 788
 - болезнь Пламмера 786
 - врожденный 790, 791
 - высокорослость 758
 - проявления 787
 - синдром Мак-Кьюна—Олбрайта 786
- Гипертироксинемия
 - причины 788
 - семейная дисальбуминемическая 766
- Гипертонические солевые растворы, *см. также* Солевые растворы
 - при повышенном ВЧД 236
- Гипертриглицеридемия
 - и псевдогипонатриемия 740
 - семейная 432
- Гиперурикемия 486
 - при недостаточности HPRT 489
- Гиперфенилаланинемия 336
 - без фенилкетонурии 336
 - генетика и распространенность 340
 - классическая 336
 - лечение 338
 - массовое обследование новорожденных 338
 - обусловленная дефицитом тетрагидриптоптерина 338
 - тяжелая, *см.* Фенилкетонурия
 - у беременных 338
- Гиперфосфатемия 94
 - диагностика 95
 - клинические проявления 95
 - лечение 95
 - этиология и патофизиология 94
- Гиперфункция коры надпочечников, причины 843
- Гиперхлоремический метаболический ацидоз 111
- Гиперхолестеринемия 430, *см. также* Гиперлипопротеидемия
 - и надпочечниковая недостаточность 824
 - и сердечно-сосудистые заболевания 416
 - лечение, клинический эффект 416
 - массовые обследования 419, 422
 - медикаментозная терапия 416
 - полигенная 429
 - при нормальном уровне триглицеридов 427
 - при резко повышенном уровне триглицеридов 433
 - при умеренно повышенном уровне триглицеридов 430
 - семейная 424, 427
 - семейная: гетерозиготная 428
 - семейная: гомозиготная 428
 - семейная смешанная 430
- Гипноз, при общей анестезии 294
- Гипнотерапия, в терапии боли 320
- Гипоальдостеронизм 107, 826, 830
- Гипоальфалипопротеидемия, первичная 435
- Гипобеталипопротеидемия, семейная 436
- Гиповолемическая гипонатриемия 54, 55
- Гиповолемический шок 211, 214
- Гиповолемия 734
 - связанная с остановкой сердца 205
- Гиповолемия, причины 47
- Гипогликемия 516
 - во время операции 305
 - гиперинсулинемическая 519, 523, 524
 - голодания (с кетозом) 530
 - диагностика и дифференциальная диагностика 523, 524, 525, 526, 534
 - защита от 516
 - значение и последствия 517
 - классификация 520
 - клинические проявления 519, 526
 - лечение 535
 - неонатальная 520
 - определение 517
 - постоянная или рецидивирующая 522
 - при малярии 534
 - при надпочечниковой недостаточности 826
 - при сахарном диабете: лечение 926
 - при сахарном диабете: физические нагрузки 925
 - срочные меры 195
 - у детей матерей с сахарным диабетом 521
 - хроническая гиперинсулинемическая 523
 - эндокринная недостаточность 529

- Гипогонадизм
 гипергонадотропный: у женщин 870, 871
 гипергонадотропный: у мужчин 857, 861
 гипогонадотропный: у женщин 877
 гипогонадотропный: у мужчин 863, 865
- Гипокалиемия 65
 диагностика 68
 клинические проявления 68
 лечение 69
 ложная 65
 при гипомагниемии 87
 при обезвоживании 130
 связанная с остановкой сердца 205
 этиология и патофизиология 65, 66
- Гипокальциемия 72
 вторичная при тетании, экстренное лечение 803
 диагностика 77
 и гормоны паращитовидных желез 800, см. также Гипопаратиреоз
 клинические проявления 76, 802
 лечение 78
 новорожденных 73, 77, 800
 при гиперфосфатемии 94, 95, 803
 при гипомагниемии 85, 87, 803
 этиология и патофизиология 72, 801
- Гипокальциурическая гиперкальциемия, семейная 81
- Гипокапническая дыхательная недостаточность 221
- Гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT) недостаточность 489
- Гипоксемическая респираторная недостаточность 221
- Гипоксемия
 причина дыхательного алкалоза 122
- Гипоксия
 причина дыхательного алкалоза 122
 связь с остановкой сердца 205
- Гипоксия-ишемия, вызванная энцефалопатия 232
 при утоплении и близких состояниях 257, 266
- Гиполипидемические средства
 побочные эффекты 425
 при гиперлиппротеидемии 423, 424
- Гипомагниемия 85
 диагностика 87
 клинические проявления 87
 лечение 88
 новорожденных, транзиторная 87
 при гипокальциемии 74, 803
 связь с остановкой сердца 205
 семейная 86
 этиология и патофизиология 85, 86
- Гипомеланоз Ито, см. Недержание пигмента
- Гипонатриемия 53
 диагностика 57
 инфузионная терапия 58
 клинические проявления 56
 лечение 58, 740
 лечение: неотложные меры 740
 ложная 740
 надпочечниковая недостаточность 826
 обследование больного 738
 осмоляльность плазмы 57
 причины 738
 этиология и патофизиология 53
- Гипопаратиреоз 800
 HDR-синдром 798, 800
 X-сцепленный 74, 800
 аутоиммунный 802
 аутосомно-доминантный 74, 798, 801
 аутосомно-рецессивный 74, 800
 дифференциальная диагностика 804
 идиопатический 802
 и гипокальциемия 73
 клинические проявления 802
 лабораторные исследования 803
 лечение 803
 при гиперпаратиреозе у матери 800
 при митохондриальной патологии 798, 801
 этиология 800, 801
 ятрогенный 801
- Гипопитуитаризм 723
 гипогонадотропный гипогонадизм 863, 878
 дифференциальная диагностика 730
 клинические проявления 728
 лабораторные исследования 729
 лечение 731
 причины 723
 рентгенологическое исследований 729
 функциональный 731
- Гипоплазия надпочечников
 X-сцепленная, при вторичном гипогонадизме 864
 врожденная 822
- Гипорениемия, при гиперкалиемии 63
- Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
 нарушения функции и гипогонадотропный гипогонадизм 864
 развитие 762
- Гипоталамус 719
 гамартома, преждевременное половое развитие 754, 755
 гормоны 719
 гормоны: гипопитуитаризм 729
 опухоль, преждевременное половое развитие 754, 755
- Гипоталамус и гипофиз, хирургические вмешательства и трехфазная реакция организма 736
- Гипотензия 734
 при шоке 212
- Гипотермия
 диагностика 286
 лечение 286, 287
 предупреждение 286, 287
 при тяжелых заболеваниях ЦНС 237
 при утоплении и состоянии, близком к утоплению 259

- противоречивый исход 260, 263
реанимация 262, 263
связанная с остановкой сердца 205
согревание пострадавшего 259, 262, 263, 265
этиология 285
- Гипотиреоз 766**
врожденный 766
зоб 781
клинические проявления 771, 772, 773
лабораторные исследования 772
лечение 774
массовое обследование новорожденных 540
прогноз 774
эпидемиология 766
этиология 766
- первичный 730
преждевременное половое развитие 756
приобретенный 774
диагностика и лечение 776
клинические проявления 775, 776
эпидемиология 774
этиология 774, 775
- при введении гормона роста 731
субклинический 779
- Гипотироксинемия у беременных 783**
- Гипофиз 719, см. также Гиперпитуитаризм, Гипопитуитаризм**
гормоны 719
дефекты: надпочечниковая недостаточность 828
дефекты: синдром Кушинга 842
опухоли
гигантизм 741
гипопитуитаризм 741
ГР-секретирующие 742
пролактинсекретирующие 743
- Гипофизарный гигантизм 744**
- Гипофосфатазия**
с гиперкальциемией 809
- Гипофосфатазия, младенческая форма, и гиперкальциемия 83**
- Гипофосфатемический рахит**
Х-сцепленный 92
аутосомно-доминантный 92
клинические проявления 93
- Гипофосфатемия 90**
диагностика 93
и гиперкальциемия 72
и метаболический ацидоз 94
клинические проявления 93
лечение 94
этиология и патофизиология 90, 91
- Гирке болезнь 455, 456**
- Гистидин, метаболизм 387**
- Гистиоцитоз, инфильтрация щитовидной железы и гипотиреоз 775**
- Гистрелин 634**
- Гительмана синдром**
при гипокалиемии 67
при метаболическом алкалозе 115
- Гительмана синдром, при гипوماгнемии 86**
- Глаза, обследование при неотложных состояниях у детей 143**
- Глазной альбинизм 347**
- Гларгин, в лечении сахарного диабета 913, 914, 915**
- Глиальные клетки надпочечников 812**
- Гликоген, метаболизм 453, 454**
- Гликогенозы 454**
мышечные 455, 462
печеночные 454, 455
при гипогликемии 531
типа I 456, 471
типа II 463
типа III 458, 459
типа IV 460
типа IX 461
типа V 464
типа VI 460, 531
типа VII 464
- Гликогенсинтазы недостаточность 455, 462, 531**
- Гликозаминогликаны, уровень в моче 483**
- Гликозилирование, врожденные нарушения 476, 477**
- Гликопирролат 634**
- Гликопротеиды, нарушения распада и структуры 474**
- Глиоксиловая кислота, метаболизм 369, 371**
- Глистные инфекции, лечение 707**
- Глицерола гвайаколат 631**
- Глицин**
метаболизм 368, 369
метаболизм: нарушения 369
при изовалериановой ацидемии 357
- Глободноклеточная лейкоцистрофия 450**
- Глобулин, связывающий половые гормоны 853**
- Глутамин, метаболизм 101**
- Глутаминовая кислота, метаболизм и его нарушения 375, 376**
- Глутатионсинтазы недостаточность 375, 376**
легкая форма 377
тяжелая форма 375
- Глюкагон 634**
в регуляции гомеостаза глюкозы 518
при гипогликемии 927
- Глюкоза, см. также Гипергликемия, Гипогликемия**
гомеостаз: у детей старше 13 мес. 518
гомеостаз: у новорожденных 517
и осмоляльность плазмы 42
метаболизм 452, 453
нарушение толерантности 901
пищевые источники 454
при гиперкалиемии 65
при гипогликемии 195, 535
при гипогликемии: при сахарном диабете 926
при диабетическом кетоацидозе 917, 918

- при критических состояниях 206
 при надпочечниковой недостаточности 827
 при поддерживающей жидкостной терапии 125, 126
 транспортеры, дефекты: гипогликемия 533
 транспорт в мозговые клетки 516
 Глюкозо-6-фосфатазы недостаточность 455, 456, 471
 гипогликемия 531
 Глюкозо-6-фосфаттранслоказы недостаточность 455, 456
 Глюкокортикоидный рецептор, мутация гена, гермафродитизм 886
 Глюкокортикоиды, *см.* также Кортикостероиды, Кортизол
 действие 817
 недостаточность, семейная 824
 при гиперкальциемии 84
 синтез 812, 814
 Глюкометр Glucowatch Biographer 924
 Глюконеогенез 230, 469
 нарушения 456, 471, 532
 Глютеновая энтеропатия, *см.* Целиакия
 Голова, запрокидывание, при реанимации 196, 197
 Голова, травматическое повреждение 232, 240, 242
 Голодание
 кетацидоз 108
 относительный эффект 230
 Голодание, перед операцией 313
 Голодных костей синдром
 гипокальциемия 76
 гипомагниемия 87
 Гоматропина гидробромид 634
 Гомогентизиновой кислоты оксидазы недостаточность 344
 Гомоцистинурия (гомоцистинемия) 347, 348
 и высокорослость 742
 и метилмалоновая ацидемия 354, 368
 Гомоциструлинемия 386
 Гонадолиберин (гонадотропин-рилизинг гормон, ГнРГ) 722
 Гонадорелин 634
 Гонадотропин(ы)
 гонадотропинсекретирующие опухоли 754, 756
 дефицит 732
 дефицит: изолированный 863, 865, 878
 диагностические возможности 856
 определение уровня 748
 постнатальный выброс 853
 терапевтические возможности 856
 Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие 750, 752
 вследствие облучения головного мозга 755
 и гипотиреоз 756
 и органическая патология головного мозга 754, 755
 Гонадотропин хорионический 684
 выделение опухолями и преждевременное половое развитие 754
 при гипогонадотропном гипогонадизме 865
 Гонадотропные гормоны 719
 Гордона синдром 63, 107
 Гормоны, *см.* также отдельные гормоны
 гипоталамуса и гипофиза 719
 надпочечников 813, 814
 щитовидной железы 764, *см.* также Тиреоидные гормоны
 яичек, дефекты 889
 яичников 855
 Гормон роста-рилизинг гормон 720
 Госпитализация
 при ожогах 273
 Госпитализация при ожогах 273
 Гоше болезнь 440, 444
 ГР-секретирующие опухоли гипофиза 744
 Гранисетрон 634
 Гранулезоклеточные опухоли, ювенильные 882
 Грейвса болезнь 786, 787, 788
 Грелин 720
 Гризеофульвин 701
 Грудная клетка
 обследование у больных детей 143
 травмы, угрожающие жизни 240, 242, 243
 Гуанетидин 634
 Гуанидинацетатметилтрансферазы недостаточность 372, 373
 Гуанозинтрифосфатциклогидролазы (ГТФ-циклогидролазы) недостаточность 337, 339
 Гуанфацина гидрохлорид 634
 Гурлер—Шейе синдром 479, 481
 Гурлер псевдополидистрофия 452
 Гурлер синдром 479, 480
 Гюнтера болезнь 503, 506, 509

Д
 Давление при ИВЛ 222
 Дакарбазин 635
 Дактиномицин 635
 Данапароид 635
 Дантролена натриевая соль 635
 при злокачественной гипертермии 308
 Дауна синдром, влияние на проведение анестезии 311
 Даунорубицина гидрохлорид 635
 Двуокись углерода
 анализ выдыхаемого CO₂ 175, 179
 вывод через легкие 98
 нарушения кислотно-основного состояния 103, 104
 при метаболическом алкалозе 113
 при метаболическом ацидозе 106
 Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях, при реанимации жертв утопления 264
 Дегидрогеназы янтарного полуальдегида недостаточность 376, 378
 Дегидролипоиддегидрогеназы недостаточность, болезнь кленового сиропа 356

- Дегидроэпиандростерон
регуляция 816
роль в половом созревании 750
синтез 814, 815
- Дезипрамина гидрохлорид 636
- Дезоксикортикостерон 814, 815
- Дексаметазон 636, 821
пренатально, при врожденной гиперплазии коры надпочечников 835
при глюкокортикоидчувствительном гиперальдостеронизме 841
- Дексаметазоновая проба, при синдроме Кушинга 844
- Декстран 637
- Декстроамфетамин 637
- Декстрометорфан 637
- Делирий, при выходе из наркоза 307
- Дель Кастильо синдром 858
- Демеклоциклин 690
- Дента болезнь 92
- Депрессия, при сахарном диабете 929
- Десмопрессина ацетат 637, 723
при несахарном диабете 737
- Десфлуран при анестезии 297, 299
- Детекторы дыма 154
- Дети, маленькие
гомеостаз глюкозы 518
матерей, больных сахарным диабетом: гипогликемия 521
недоношенные: гипогликемия 520
постоянная гиперинсулинемическая гипогликемия 522, 524
с недостаточной массой тела: гипогликемия 520
- Детские автомобильные сиденья, закрепленные 150
- Детский паркинсонизм 345
- Дефекты гена инсулина 938
- Дефекты транспортеров глюкозы, гипогликемия 533
- Дефероксamina мезилат 637
- Дефицит ГнРГ и гипогонадизм 863, 865
- Де Кервена тиреоидит 780
- Де Морсье синдром 727
- Диабетическая невропатия 932
- Диабетическая нефропатия 931
- Диабетическая ретинопатия 931
- Диабетический кетоацидоз 108, 109
гипомагниемия 87
классификация 912
лечение 916, 917, 920
отеки мозга 234
патофизиология 910
при сахарном диабете типа 2 934
- Диабет взрослого типа у детей 900, 936
- Диабет взрослых, см. Сахарный диабет типа 2
- Диазепам 638
- Диазоксид 638
- Диализ
при гипераммониемии 382
при гиперкалиемии 65
при гиперкальциемии 84
при метаболическом ацидозе 112
- Дибукаин 638
- Дигидропиримидиндегидрогеназы недостаточность 496
- Дигидропиримидинурия 497
- Дигидроптеринредуктазы недостаточность 337, 339
- Дигидротахистерол 638
- Дигоксин 638
- Диданозин 705
- Диета
вегетарианская, при гиперлипопротеидемии 423
иммуномодулирующая 231
при гипераммониемии 381
при гиперлипопротеидемии 421, 424
при глутаровой ацидурии типа I 388
при изовалериановой ацидемии 357
при лизинурической непереносимости белка 389
при метилмалоновой ацидемии 367
при пропионовой ацидемии 365
с низким содержанием жиров, при гиперлипопротеидемии 423
с низким содержанием фенилаланина, при фенилкетонурии 340
с повышенным содержанием пищевых волокон, при гиперлипопротеидемии 423
- Дизайн товаров, изменение 148
- Дизопирамид 639
- Диклосациллин 690
- Диклофенак натрия 639
- Дилтиазем 639
- Дименгидринат 639
- Димеркапрол 640
- Димеркаптоянтарная кислота, см. Сукцимер
- Дисальбуминемическая гипертироксинемия семейная 766
- Дисбеталипопротеидемия семейная 431
- Дисгенезия гонад
смешанная 875
чистая 874, 888
- Дистония
ДОФА-чувствительная: аутосомно-доминантная 341
ДОФА-чувствительная: аутосомно-рецессивная 345
наследственная прогрессирующая, с зависимостью тяжести симптомов от времени суток 341
- Дистрибутивный шок 211
- Диурез форсированный, при критических состояниях у детей 228
- Диуретики
причина гиперкальциемии 81
причина метаболического алкалоза 114
при гиперкалиемии 65
при гиперкальциемии 84
при критических состояниях у детей 228
- Дифенгидрамин 640

- Дифеноксилат и атропин 640
 Дифосфонаты, при гиперкальциемии 84
 Дицикломин 640
 Ди Джорджи синдром 74
 и гипопаратиреоз 798, 800
 Длина тела, см. также Рост
 Длительная обездвиженность
 гиперкальциемия 810
 Добутамин 640
 при утоплении 265
 при шоке 216
 Доверительный интервал 539
 Докозагексаеновая кислота, при пероксисомных бо-
 лезнях 410
 Доксакурий 640
 Доксапрам 640
 Доксепин 641
 Доксицилин 691
 Доксорубицина гидрохлорид 641
 Докузат 641
 Доласетрона мезилат 641
 Дополнительные и альтернативные средства 711, 712,
 713, 714, 715
 Дорсальная венозная дуга, катетеризация 202
 Доступ к артериям, при реанимации 204
 Доступ к венам, при реанимации 202, 203, 204
 Дофамин 641
 при критических состояниях у детей 228
 при шоке 216
 Дронабинол, тетрагидроканнабинол 641
 Дроперидол 642
 Дрэнша синдром, при гермафродитизме 887
 Дурман 716
 Дыхание
 восстановление: при реанимации 196, 197, 198
 восстановление: при травме 240
 Дыхательные пути
 недостаточная проходимость 186
 оценка перед анестезией 311
 Дыхательный алкалоз 121
 диагностика 123
 клинические проявления 123
 компенсаторные реакции 104, 121
 лечение 124
 этиология и физиология 122
 Дыхательный ацидоз 118
 диагностика 119
 клинические проявления 119
 компенсаторные реакции 104, 118
 лечение 120
 этиология и физиология 119, 120
- Ж**
- Жажда
 регуляция 734
 стимуляция 44
- Железо
 препараты для заместительной терапии 642
 Желудочная жидкость
 потеря: инфузионная терапия 128
 потеря: метаболический алкалоз 113
 электролитный состав 128
 Желудочно-кишечный тракт, всасывание лекарств 605
 Жестокое обращение с детьми
 намеренное утопление 256
 обязательное информирование властей 164
 Живот
 обследование при неотложных состояниях у детей
 143
 травматические повреждения 243
 Жидкость
 в организме
 внеклеточная 39, 40
 внутриклеточная 39, 40
 внутрисосудистая 40
 изменение баланса при утоплении и состоянии,
 близком к утоплению 259
 интерстициальная 39, 40
 состав 39, 40
 электролитный состав 41
 лишение, проба 51
 поддержание баланса во время операции 304
 потеря, см. Обезвоживание
 при ожогах 276
 при шоке 215
 Жизненно важные показатели, оценка 187
 Жир
 при гиперлиппротеидемии 421
 при сахарном диабете 921, 922, 923
 Жирные кислоты
 митохондриальное окисление 393, 395, 396
 митохондриальное окисление: нарушения 393, 532
 с очень длинной цепью, нарушения обмена 402
 Жировая эмульсия 642
 Жиры
 метаболизм, нарушения 393
 патологический уровень, см. Гиперлиппротеиде-
 мия
 патологический уровень: сердечно-сосудистые за-
 болевания 416
- З**
- Заболевания острые, см. Неотложные состояния у де-
 тей
 Задержка роста
 глюкокортикоиды, влияние 818
 дифференциальная диагностика 730
 и гипопитуитаризм 723
 конституциональная 730
 при гипотиреозе 775, 776
 при синдроме Сильвера—Рассела 731
 эмоциональная депривация 730

- Задержки хиломикროнов болезнь 436
 Задняя большеберцовая артерия, канюлирование 207
 Закись азота, при анестезии 297, 299
 Законы доброго самаритянина 165
 Закрытие эпифизарных зон роста, влияние эстрогена 743
 Зальцитабин 705
 Замкнутость в синдроме 289
 Занамивир 703
 Зафирлукаст 642
 Звуковой вызванный потенциал ствола мозга 180
 Зидовудин 705
 Зилеутон 642
 Злокачественная гипертермия, при анестезии 308
 Зоб 781, *см.* также Гипертиреоз, Гипотиреоз
 внутритрахеальный 785
 врожденный 781, 782
 многоузловой 785
 простой (коллоидный) 784
 спорадический 784
 спровоцированный йодидами 781, 784
 токсический: диффузный 786, *см.* Грейвса болезнь
 токсический: одиночные узлы щитовидной железы 786, 794
 эндемический: и гипотиреоз 770
 эндемический: и кретинизм 782
 Зонизамид 642
 Зрительного тракта новообразования и преждевременное половое развитие 754
 Зрительный вызванный потенциал 180
- И**
- Ибупрофен 643
 в обезболивании 323
 ИВЛ с помощью дыхательного мешка 196, 197
 Идарубицин 643
 Идоксуридин 703
 Изовалериановая ацидемия 354, 357
 Изовалерил-КоА-дегидрогеназы недостаточность 354, 357
 Изоводемическая гипонатриемия 55
 Изолейцин, нарушения метаболизма 353, 354, 355
 Изониазид 699
 Изопротеренол 643
 при шоке 216
 Изофлуран
 при анестезии 297, 299
 Изоэтарин 643
 Имипенем/циластатин 691
 Имипрамин 643
 Иммуноглобулин
 для внутривенного введения 643
 противостолбнячный 669
 Иммуномодулирующие пищевые добавки 231
 Иммунотерапия
 недавно начавшегося сахарного диабета типа 1 909
- Ингаляционные анестетики 297
 Ингаляционные повреждения, при ожогах 279
 Ингибиторы ароматазы, при семейном тестостероновом токсикозе 759
 Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
 побочные эффекты 425, 426
 при гиперлиппротеидемии 416, 424, 426
 Ингибиторы циклооксигеназы-2, применение в обезболивании 322
 Индивидуальная психотерапия, в терапии боли 321
 Индинавир 705
 Индометацин 644
 Индукция анестезии 295
 Инородное тело, удаление при реанимации 197, 198
 Инсерции хромосомные, *см.* Вставки хромосомные
 Инсулин 644
 NPH 913, 914, 915
 аспарт 913, 914, 915
 в гомеостазе глюкозы 909, 910
 в регуляции гомеостаза глюкозы 518
 дефекты гена 938
 дефицит: при сахарном диабете 905, 906
 дефицит: при сахарном диабете взрослого типа у детей 936
 ленте 913, 914, 915
 лизпро 913, 914, 915
 при гиперкалиемии 62
 при сахарном диабете типа 1
 во время инфекционных заболеваний 929, 930
 во время хирургических вмешательств 930, 931
 диабетический кетоацидоз 912
 контроль уровня глюкозы 917, 925
 при гиперосмолярной коме без кетоза 920
 режим введения 912, 913, 914, 915, 917, 926
 у новорожденных 938
 при сахарном диабете типа 2 935
 секреция поджелудочной железой 523, 527
 ультраленте 913, 914, 915
 Инсулинзависимый сахарный диабет, *см.* Сахарный диабет, тип 1
 Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) 721
 Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2) 721
 Инсулинорезистентность
 синдром, при нарушении толерантности к глюкозе 901
 синдром поликистоза яичников 879
 типа А, и acanthosis nigricans 935
 Интерферон-β-1a/интерферон-β-1b 703
 Интерферон-α-2b 703
 Интерферон-α-2a 644
 Интоксикация, *см.* также Отравление
 водная 259
 Интубация
 быстрая последовательная 202, 313
 контролируемая 201
 осложнения 226

- при неврологической стабилизации 235
 - при реанимации 199
 - эндотрахеальная 196, 199, 200
 - эндотрахеальная: осложнения 226
 - Интубация грудной клетки, при реанимации 208
 - Инфаркт миокарда, связанный с остановкой сердца 205
 - Инфекции верхних дыхательных путей, влияние при анестезии 310
 - Инфекция
 - при трансплантации костного мозга 250
 - профилактика при ожогах 277, 278
 - Инфекция костей, см. также Остеомиелит
 - Инфекция суставов, см. также Гнойный артрит
 - Информация, в терапии боли 319
 - Информированное согласие
 - на анестезию 314
 - при критических состояниях у детей 172
 - при неотложных состояниях у детей 165
 - Инфузионная терапия
 - внутривенная 125, 132
 - восполняющая 129
 - во время операции 139
 - заместительная 127, 128, 129
 - поддерживающая 124
 - вода 125, 126
 - выбор растворов 126
 - глюкоза 126
 - электролиты 126
 - после операции 139
 - предоперационная 138
 - при гиперкальциемии 84
 - при гипернатриемии 51, 52
 - при гипонатриемии 58
 - при измененном диурезе 128, 129
 - при неврологической стабилизации 235
 - при несахарном диабете 736, 917
 - при ожогах 276
 - при поносе 128
 - внутривенная 132
 - пероральная 136, 137
 - у хронически истощенных детей 137
 - при потере желудочной жидкости 128
 - при сахарном диабете 917
 - при синдроме гиперсекреции АДГ 740
 - при стенозе привратника 138
 - растворы 594
 - для перорального введения 136, 137
 - катионно-анионный состав 596
 - коэффициенты перевода концентрации 596
 - Инъекционная фобия, при сахарном диабете 929
 - Ипекакуана индийская 712
 - Ипратропий 644
 - Искусственная вентиляция легких 222
 - взаимодействие аппарата и пациента 223
 - давление 222
 - другие подходы 227
 - интубация 199, 200
 - контроль давления и контроль объема 223
 - мониторинг и сигналы тревоги 224
 - начало 223, 225, 226
 - осложнения 226
 - основные положения и терминология 222
 - положительное давление 222
 - при болезнях со сниженной эластичностью легких 224
 - при болезнях с увеличенным сопротивлением дыхательных путей 225
 - при неврологической стабилизации 235
 - при остром респираторном дистресс-синдроме 246
 - синхронизированная перемежающаяся принудительная 223, 224
 - составляющие 222
 - Искусственное дыхание
 - при реанимации 196
 - при травме 240
 - Иссечение и пересадка, лечение ожогов 277
 - Истощение, осложненное поносом и обезвоживанием 137
 - Итраконазол 701
 - Ифосфамид 645
 - Ишемия и гипоксия 232
 - при утоплении и близком состоянии 256, 266
- ## Й
- Йога, в терапии боли 321
 - Йод
 - воздействие на плод и гипотиреоз 770
 - дефицит 782
 - гипотиреоз 768
 - зоб, спровоцированный 781, 784
 - нарушение транспорта и гипотиреоз 768
 - потребление 762
 - потребление: рекомендованный уровень 762
 - транспорт 762
 - Йодидпероксидаза 762
 - антитела 767, 769
 - антитела: при болезни Грейвса 788
 - недостаточность 768
 - Йодированное маковое масло 784
 - Йохимбе 716
- ## К
- Кава-кава 713
 - Калий
 - в поддерживающей инфузионной терапии 126
 - дополнительное введение, при гипокалиемии 69
 - и метаболический ацидоз 110
 - концентрация 41
 - метаболизм 59
 - нарушения обмена, см. Гипокалиемия, Гиперкалиемия

- потребление 60
- физиологическая функция 59
- экскреция 60
- Калия йодид, при врожденном гипертиреозе 791
- Калия фосфат, при гипофосфатемии 94
- Калия хлорид, при метаболическом аikalозе 118
- Калмана синдром 863
- Калфактант 645
- Кальциевый рецептор 798, 799
- Кальций 69
 - введение: при гиперкалиемии 65
 - введение: при гипокальциемии 78
 - всасывание 70
 - дисбаланс, см. Гиперкальциемия, Гипокальциемия
 - концентрация 41, 42
 - коэффициенты перевода единиц концентрации 70
 - метаболизм 69
 - регуляция уровня 70, 797, 798
 - содержание в сыворотке крови: определение 69, 70
 - содержание в сыворотке крови: при гипопаратиреозе 803
 - физиологическая функция 69
 - экскреция 71
- Кальций-динатриевая соль 687
- Кальцитонин
 - в регуляции уровня кальция 71, 799
 - при гиперкальциемии 84
- Кальцитриол 645
 - при тетании у новорожденных 803
 - роль в метаболизме фосфора 90
- Кальцифедиол 645
- Кальцификация
 - надпочечников 850
 - системная, при гиперфосфатемии 95
- Кальция глюбионат 645
 - при гипокальциемии 78
- Кальция глюконат
 - при гипокальциемии 78
 - при критических состояниях 206
 - при тетании новорожденных 808
- Кальция карбонат 645
 - при гипокальциемии 78
- Кальция хлорид 646
 - при критических состояниях 206
- Кампомелическая дисплазия, при гермафродитизме 887
- Канамицин 699
- Каолин 646
- Капнография 175, 179
- Капсаицин 646
- Каптоприл 646
- Карбамазепин 646
- Карбенициллин 691
- Карбикарб, при метаболическом ацидозе 112
- Карбиноксамин и псевдоэфедрин 647
- Карбоксилазы, множественная недостаточность 355, 358
 - младенческая форма 355, 358
 - ювенильная форма 358
- Карбоплатин 647
- Карведилол 647
- Кардиогенный шок 211, 212, 215
- Кариотип 45, X
 - у женщин, см. также Тернера синдром
 - у мужчин 862
- Кариотип 45, X/46, XY, дисгенезия гонад 875
- Кариотип 46, XX, гермафродитизм 885
- Кариотип 46, XY, гермафродитизм 887, 889
- Кариотип 47, XXX 862
- Кариотип 47, XXУ, см. Клайнфелтера синдром
- Кариотип 48, XXXУ/49, XXXХУ 861
- Кариотип XX
 - дисгенезия гонад 874
 - у мужчин 862
- Кариотип XXXXX у женщин 876
- Кариотип XXXX у женщин 876
- Кариотип XXX у женщин 876
- Кариотип ХУ, истинный гермафродитизм 895
- Кариотип ХУУ
 - высокорослость 742
 - у мужчин 862
- Карликовость психосоциальная 730
- Кармустин 647
- Карнитин 647
 - дефицит: первичный 399
 - дефицит: при нарушениях окисления жирных кислот 397
 - нарушения транспорта 399
 - при глутаровой ацидурии типа I 388
 - при изовалериановой ацидемии 357
 - при метилмалоновой ацидемии 367
 - при недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы 360
 - при пропионовой ацидемии 365
- Карнитинацилкарнитин-транслоказы недостаточность 400
- Карнитиновый цикл 394, 395
 - нарушения 399
- Карнитинпальмитоилтрансферазы-II недостаточность 400
- Карнитинпальмитоилтрансферазы-I недостаточность 399
- Карни комплекс 843
- Каспофунгин 701
- Касторовое масло 648
- Катетеризация
 - артериальная 175, 176
 - легочной артерии 175, 177, 178
 - луковицы яремной вены 175, 181
 - центральных вен 175, 176
- Катехоламины 820, 821
 - избыток, связанная феохромоцитома 848
- Кветиапин 648

- Келли—Зигмиллера синдром 489
- Кенни—Каффи синдром, гипокальциемия 804
- Кетамин 648
для седации в сознании 328
при анестезии 296, 301
- Кетоацидоз
в результате голодания 108
диабетический 108, 934
классификация 912
лечение 916, 917
отек мозга 234
патофизиология 910
- Кетоз
при гиперглицинемии 365, 369
при гипогликемии 530
- Кетоконазол
надпочечниковая недостаточность вызванная 825
при семейном тестостероновом токсикозе 759
- Кетоновые тела
образование и обмен 361
путь синтеза 394, 395, 396
путь синтеза: нарушения 401
утилизация, нарушения 401
- Кеторолак 648
в обезболивании 323
- Киназы фосфоорилазы недостаточность 461
Х-сцепленная 461
- Кирнса—Сейра синдром, при гипокальциемии 74
- Кислая β-глюкозидаза, недостаточность 445
- Кислая липаза, недостаточность 451
- Кислая сфингомиелиназа, недостаточность 446
- Кислородная терапия, при шоке 215
- Кислота(ы)
определение 96
почечные механизмы регуляции 99, 102
- Кислотно-основное состояние
буферные системы 97
легкие, участие 98
нарушения, см. также Ацидоз, Алкалоз
диагностика 104, 105
клиническая оценка 103
компенсаторные реакции 103, 104
простые 103
смешанные 104
терминология 103
нормальное 98
почки, участие 98, 99, 100, 102
терминология 96
- Киста Бейкера, см. Подколенная киста
- Кисты фолликулярные 882, см. также Поликистоз яичников
- Кисть, см. также Пальцы
- Клайнфелтера синдром
варианты 860, 861
высокорослость 742
клинические проявления 860
лабораторные исследования 861
лечение 862
лимфоцитарный тиреоидит 779
этиология 859
- Кларитромицин 691
- Кленового сиропа болезнь 353
генетика 356
гипогликемия 531
классическая форма 353
легкая форма 356
обусловленная недостаточностью дигидролипид-дегидрогеназы 356
приступообразная форма 356
распространенность 357
тиаминчувствительная форма 356
- Клиндамицин 691
- Клиническое обследование больного ребенка 140, 141, 142
- Клозапин 648
- Клоксациллин, натриевая соль 691
- Кломипрамин 648
- Клоназепам 649
- Клонидин 649
- Клоразепат 649
- Клотримазол 701
- Коагулопатия, спровоцированная анестезией 312
- Кобаламин
метаболизм 354
метаболизм: дефекты 355, 366
- Кодеин 649
указания к начальной дозировке 325
- Кожа
всасывание лекарственных препаратов 605
обследование, при неотложных состояниях у детей 143
перфузия, оценка 143
- Кожно-глазная тирозинемия 343
- Кожно-глазной (полный) альбинизм 346
- Колеус форсколии 712
- Колфосцерил пальмитат 649
- Колхицин 649
- Кольцевая атрофия, сетчатки и собственной сосудистой оболочки глаза 386
- Кома 231
гиперосмолярная без кетоза 920
индуцируемая барбитуратом, при припадках у детей 237
при утоплении 266
шкала глубины Глазго 180, 195
- Компрессия груди, при реанимации 188, 198, 199
- Конечности, травма 244
- Конради—Хюнерманна синдром 437
- Конская стопа, см. Опушение стопы
- Контрактуры суставов
множественные, см. Артрогрипоз
- Контролируемая пациентом аналгезия 324, 329

- Контроль давления при ИВЛ 223
Контроль объема при ИВЛ 223
Контроль окружающей среды, при травме 241
Копропорфириноген 503
Копропорфириногенаксидаза
в биосинтезе гема 502, 504
недостаточность 503, 506, 512
Копропорфирия, наследственная 503, 506, 512
Кора крушины американской 650
Кора надпочечников 812
регуляция 815
Кормление через зонд, тяжело больных детей 230
Кортизол
дефицит 826
дефицит: при врожденной гиперплазии коры надпочечников 833
избыток 842, 844
развитие надпочечников 813
регуляция 815
синтез 814, 815
Кортизона ацетат 650
Кортиколиберин (кортикотропин-рилизинг гормон, КРГ) 722, 816
Кортикостероиды, см. также, напр., Преднизон
надпочечниковые, действие 819
острая отмена терапии и надпочечниковая недостаточность 828
синтетические 820
Кортикотропные гормоны 719
Кортиктропин 650
Косинтропин 650
Костефа синдром атрофии зрительных нервов 360
Кости
голодные, синдром: гипокальциемия 76
голодные, синдром: гипомagneмия 87
как буферная система 98
канюлирование, при реанимации 203, 207
Костные повреждения при синдроме Тернера 871
Костный мозг, трансплантация
инфекции 250
осложнения 250
при адренолейкодистрофии 414
Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, TMP/SMZ) 692
Кофе 712
Кофеина цитрат 650
Коэффициент вариации 539
Краббе болезнь 450
Красавка 715
Краснуха врожденная и сахарный диабет 904
Креатинин, уровень в сыворотке крови при обезвоживании 131
Креатинфосфокиназа, уровень в сыворотке крови 538
Кретинизм эндемический 782
Криотиреотомия
при реанимации 202
прокол 202
хирургическая 202
Крипторхизм
односторонний 868
при синдроме Нунан 859
Кровоизлияние
в мозг, спровоцированное гипернатриемией 50
в надпочечники 825
связанное с остановкой сердца 205
Кровопускание, при поздней кожной порфирии 512
Кромолин-натрий 650
Кротамитон 651
Ксантиноксидоредуктазы недостаточность 495
Ксилометазолин 651
Ксилулозодегидрогеназы недостаточность 474
Кушинга болезнь 842
Кушинга синдром 842
метаболический алкалоз 115
опухоли коры надпочечников 847
- Л**
Лабеталол 651
Лабильный сахарный диабет 928
Лабораторные исследования 538
воспроизводимость 539
границы нормальных значений 544, 547
аббревиатуры 546
комментарии 547
приставки, отражающие десятичные коэффициенты 544
расчет дозировки 545, 546
символы 546
дифференциальная диагностика 542
ложноотрицательные результаты 540
ложноположительные результаты 540
массовые обследования новорожденных, см. Массовые обследования новорожденных
оценка состояния органов и систем организма 543, 544
предсказательная ценность 539
предсказательная ценность: факторы риска 544
при травме 244
серологические, см. Серологические исследования
точность 539
чувствительность 539
Лаванда 713
Лактатацидоз 107
дифференциальная диагностика 470
нарушения углеводного обмена связанные 468, 469
причины 468
Лактотропные гормоны 719
Лактулоза 651
Ламивудин 706
Ламотригин 651
Лансопризол 651
Ларингоспазм при индукции анестезии 302

- Ларона карликовость, резистентность к ГР 725
 Латеральная подкожная вена, катетеризация 203
 Левотироксин 651
 Легкие
 обследование, при неотложных состояниях
 у детей 143
 поддержание нормального кислотно-основного
 состояния 98
 сниженная эластичность, ИВЛ 224
 участие в обмене двуокси углерода 98
 Легкое, трансплантация 251
 Легкое и сердце, трансплантация 251
 Легочная эмболия
 связанная с остановкой сердца 206
 Лейдига клетки, аплазия, и гермафродитизм 889
 Лейдигома и ложное преждевременное половое раз-
 витие 867
 Лейковорин 652
 Лейкодистрофия
 глободноклеточная 450
 метахроматическая 449
 Лейпрорелин 652
 при преждевременном половом развитии 753
 Лейцин, нарушения метаболизма 353, 354, 355
 Лекарства местного применения, при ожогах 277, 278
 Лекарственная терапия
 взаимодействие лекарственных средств 613
 влияние возраста пациента 605
 дозировка: зависимость от площади поверхности
 тела 546
 дозировка: индивидуальный подбор 611
 контроль концентрации препарата 612
 назначение препаратов 613
 принципы 604
 пути введения препарата 605, 612
 соблюдение режима 613
 Лекарственные растения, см. Фитотерапия
 Лекарственные средства
 влияние возраста пациента 605
 всасывание: биодоступность 609
 всасывание: в ЖКТ 605
 всасывание: другие пути 605
 клиренс 610
 метаболизм 607, 608
 недоступная для детей упаковка 154
 период полувыведения 610
 причина гиперкалиемии 63
 причина гипермагниемии 88
 распределение 606, 610
 фармакодинамика 605
 фармакокинетика 604, 609
 хронофармакология 612
 экскреция 609
 Лепречаунизм, при сахарном диабете 938
 Летальность, см. Смертность
 Летаргия 231
 Лецитинхолестерин-ацилтрансферазы недостаточность,
 семейная 435
 Лечащий врач 168
 Лечение основаниями, при метаболическом ацидозе 112
 Леша—Найхана синдром 489
 самоповреждения, лечение 491
 Лиддла синдром, при метаболическом алкалозе 115
 Лидокаин 327, 652
 при критических состояниях 207
 Лизин, метаболизм и его нарушения 387, 388
 Лизинурическая (семейная) непереносимость белка
 388
 Лизосомной кислотой α -1,4-глюкозидазы недостаточ-
 ность 463
 Лизосомные болезни накопления
 гликопротеидов 474
 липидов 439, 440
 Лимитдекстриноз 458
 Лимфатическая пролиферация, нарушения после
 трансплантации 253
 Лимфобластный лейкоз, острый,
 и гипокальциемия 804
 Линдан 707
 Линезолид 692
 Лиотиронин 652
 Липаза печеночная, недостаточность 432
 Липидный профиль 421, 422
 Липидозы 439, 440
 Липоидная гиперплазия надпочечников 839
 и гермафродитизм 889
 Липопротеидлипазы недостаточность 433
 Липопротеиды
 высокой плотности: и обратный транспорт холесте-
 рина 418
 высокой плотности: нарушения метаболизма 434
 высокой плотности: нормальный уровень 419, 420
 метаболизм и транспорт 417, 418
 метаболизм и транспорт: нарушения 416
 низкой плотности: метаболизм 418
 низкой плотности: нормальный уровень 419, 420
 очень низкой плотности: метаболизм 418
 промежуточной плотности 418
 Литий 652
 Лихорадка, см. также Температура тела, повышенная
 периодическая, с гипергаммаглобулинемией D 364
 при утоплении и состоянии, близком к утоплению
 267
 Лобелия 716
 Лодочный транспорт, предупреждение травматизма
 155, 271
 Ложное преждевременное половое развитие
 опухоли яичек 867
 опухоли яичников 881
 псевдогипопаратиреоз 805
 семейный тестостероновый токсикоз 758
 ятрогенное 760

- Локтевая артерия, катетеризация 204
 Ломкой X-хромосомы синдром, увеличение размера яичек 868
 Ломустин 653
 Лоперамид 653
 Лоразепам 653
 при ожогах 280
 Лоракарбеф 692
 Лоратадин 653
 Лоренцо масло, при адренолейкодистрофии 414
 Лук, при астме 712
 Лучевая артерия, катетеризация 204
 Лучевая терапия
 и повреждения яичек 858
 и преждевременное половое развитие 755
 и рак щитовидной железы 792
 Люголя раствор, см. Калия йодид
 Лютеинизирующий гормон 719, 722
 дефицит 727
 дефицит: гипогонадизм 864, 865
 определение 752
 половое созревание 748
 половое созревание: преждевременное 752, 757, 758
 постнатальный выброс 853
- М**
 Ма-хуан, см. Эфедра, трава
 Магний 85
 концентрация 41, 42
 коэффициенты перевода единиц концентрации 70
 метаболизм 85
 потребление 85
 экскреция 85, 87
 Магнитно-резонансная томография (МРТ) при гипопитуитаризме 730
 Магния гидроксид 653
 Магния глюконат 654
 при гипوماгнемии 88
 Магния оксид 654
 при гипوماгнемии 88
 Магния сульфат 654
 при гипوماгнемии 88
 при критических состояниях 204, 207
 Магния цитрат 654
 Майера—Рокитанского—Кюстера синдром 875
 Мак-Ардла болезнь 455, 464
 Мак-Кьюна—Олбрайта синдром
 гипертиреоз 786
 другие проявления 758
 и синдром Кушинга 843
 преждевременное половое созревание 757
 Маковое масло, йодированное 784
 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, гипогликемия 534
 Маннитол 654
 при повышенном ВЧД 236
 Марганец 654
 Марото—Лами синдром 479, 482
 Марфана синдром, высокорослость 742
 Масс-спектрометрия, при массовых обследованиях 541
 Массажная терапия, в терапии боли 321
 Массовые обследования новорожденных 540, 541, см. также Лабораторные исследования
 на врожденный гипотиреоз 540
 на гиперплазию коры надпочечников 835
 на гиперфенилаланинемию 338
 на гиперхолестеринемию 419, 422
 на муковисцидоз 542
 на серповидноклеточную анемию 542
 Матери, больные сахарным диабетом, гипогликемия у детей 521
 Материнские тиреоблокирующие антитела и гипотиреоз 767
 Мафенида ацетат, при ожогах 278
 Мебендазол 708
 Мевалоновая ацидурия 361, 364, 437
 Медиальная подкожная вена, катетеризация 203
 Медиаторы воспаления 211, 213
 Медицинская помощь
 подросткам, см. Здравоохранение, подростков
 Медризон 654
 Мезлоциллин, натриевая соль 692
 Меклизин 655
 Мексиканский чай, см. Эфедра, трава
 Мексилетин 655
 Меланин, наращивания синтеза и распределения 345
 Мелисса, см. Мята лимонная
 Мелфалан 655
 Менархе 855
 преждевременное 760
 Менингококкемия и надпочечниковая недостаточность 825
 Менотропин, при гипогонадотропном гипогонадизме 865
 Менструации
 отсутствие или прекращение, см. также Аменорея
 Меперидин 655
 указания к начальной дозировке 326
 Меркаптопурин 655
 Меропенем 692
 Мертвая зона вентиляции 220
 Месна 655
 Местное обморожение 285
 Местные анестетики, в обезболивании 324
 Месуксимид 655
 Метаболические нарушения 333
 Метаболические расстройства
 энцефалопатия вызванная 233
 Метаболический алкалоз 113
 гипокалиемиа 65, 67, 114, 116
 диагностика 116
 клинические проявления 116

- компенсаторные реакции 104
- лечение 117
- резистентный к хлориду 115
- чувствительный к хлориду 114
- этиология и патофизиология 113
- Метаболический ацидоз 105
 - высокий анионный интервал 110, 111
 - гиперхлоремический 111
 - гипокалиемия 66
 - диагностика 109, 111
 - клинические проявления 109
 - компенсаторные реакции 104, 105
 - лечение 112
 - при гипофосфатемии 92
 - этиология и патофизиология 106
- Метаболический статус, оценка 194
- Метаболическое поражение костей, см. также Остеопения
- Метадон 656
 - указания к начальной дозировке 325
- Метанол, причина метаболического алкалоза 109
- Метапротеренол, орципреналин 656
- Метафизарная хондродисплазия Янсена 83
- Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена 810
- Метахроматическая лейкодистрофия 449
- Метилдофа 656
- Метиленовый синий 656
 - при шоке 217
- Метилентетрагидрофолатредуктазы недостаточность, связанная гомоцистинурия 350
- Метилкобаламин, недостаточность и вызванная гомоцистинурия 350
- Метилмалоновая ацидемия 355, 366
 - гомоцистинурия 355, 368
- Метилпреднизолон 656
- Метилфенидат 657
- Метимазол 657
 - при болезни Грейвса 789
- Метионин
 - диета с низким содержанием при гомоцистинурии 349
 - нарушения синтеза и обмена 347, 348
- Метогекситал 657
- Метокарбамол 657
- Метоклопрамид 657
- Метолазон 657
- Метопролол 657
- Метотрексат 658
- Метронидазол 692, 708
- Метформин 658
 - при сахарном диабете типа 2 935
- Мефенитоин 658
- Мефобарбитал 658
- Мидазолам 658
 - в лечении ожогов 280
- в периоперационном лечении 296, 302
- для седации в сознании 328
- Миконазол 701
- Микофенолата мофетил 658
- Милринон
 - при шоке 217
- Минералокортикоиды, см. также Альдостерон
 - действие 819
 - синтез 812, 814
- Миокарда киназы фосфорилазы миокарда 462
- Митоксантрон 659
- Митомидин 659
- Митотан, надпочечниковая недостаточность 825
- Митохондриальная патология и гипопаратиреоз 798, 801
- Митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы недостаточность 360, 361
- Митохондриальной дыхательной цепи нарушения 456, 473
- Младенцы
 - восприятие боли 318
 - межбольничная транспортировка 168
- Младенческая гипофосфатазия, гиперкальциемия связанная 83
- Многоузловой зоб 785
- Множественная недостаточность карбоксилаз 355, 358
- Множественная эндокринная неоплазия (МЭН)
 - типа I, гиперпаратиреоз 806
 - типа II: гиперпаратиреоз 807
 - типа II: медулярный рак щитовидной железы 795
 - феохромоцитомы 848
- Множественной дисфункции органов синдром, при шоке 210, 218
- Модуляторы эстрогенных рецепторов 856
- Мозг
 - вклинение 235
 - кровоизлияние, см. Кровоизлияние, в мозг
 - повреждение, см. Травмы головы, Энцефалопатия
- Мозговое вещество надпочечников 812
 - гормоны 821
- Мозговой сольтеряющий синдром 738, 739, 741
- Молибденового кофермента дефицит 348, 351
- Молиндона гидрохлорид 659
- Молния, ожоги 282
- Молоко коровье, и сахарный диабет 904
- Молочница у новорожденных, см. Кандидоз у новорожденных
- Молочные смеси, см. Искусственное вскармливание
- Мониторинг во время операции 304
- Монтелукаст 659
- Мориака синдром, при сахарном диабете 932
- Моркио синдром 479, 482
- Морфин 659
 - в лечении ожогов 280
 - в периоперационном лечении 296, 301
 - указания к начальной дозировке 325

- Моторный транспорт
смертность 146
смертность: подростков 151
смертность: предупреждение 150
- Моча
запах при расстройствах метаболизма 334
измененный диурез, инфузионная терапия 128, 129
осмоляльность 44
уровень гликозаминогликанов 483
- Мочевая кислота
выведение 486
уровень в сыворотке крови, измерение 485
- Мочевина, влияние на осмоляльность плазмы 42
- Мочекислая нефропатия, семейная ювенильная 489
- Мочеполовой тракт, травма нижней части 243
- Муковисцидоз, связанный метаболический алкалоз 114
- Муколипидозы 440, 452
- Мукополисахаридозы 478
диагностика 483
классификация 479
клинические проявления 480
лечение 480, 483
тип I 479, 480
тип II 479, 481
тип III 479, 481
тип IV 479, 482
тип IX 479, 483
тип V 479
тип VI 479, 482
тип VII 479, 482
- Мультисистемная травма 242, 244
- Мупироцин 659, 692
- Муромонаб-CD3 659
- Мышечной АМФ-дезаминазы недостаточность 494
- Мышечной киназы фосфорилазы недостаточность 461
- Мышечной фосфорилазы недостаточность 455, 464
- Мышечной фосфофруктокиназы недостаточность 455, 464
- Мышечные гликогенозы 455, 462
- Мышечные релаксанты 296, 304
- Мышечные спазмы при адренолейкодистрофии 415
- Мюллеровы протоки, синдром персистенции и гермафродитизм 891
- Мята болотная 716
- Мята лимонная 713
- Н**
- Нагрузочная проба с тетрагидробиоптеринем 340
- Надавливания на живот, при реанимации 197, 198
- Надолол 660
- Надпочечники 812
кальцификация 850
кровоизлияние 825
развитие 812
физиология 812
- Надпочечниковая недостаточность 822
вторичная 828
первичная
врожденная 822
клинические проявления 826
лабораторные исследования 827
лечение 827
приобретенная 824
при гиперкалиемии 61
при гипогликемии 521, 529
при сахарном диабете 940
- Наземный медицинский транспорт 169
- Назотрахеальная интубация, при реанимации 202
- Накопления гликопротеидов болезни, лизосомные 474
- Накопления липидов болезни, лизосомные 439, 440
- Накопления эфиров холестерина болезнь 438, 451
- Надидиксовая кислота 692
- Налоксон 660
при критических состояниях 207
- Нальбуфин 660
- Наперстянка 715
- Напроксен 660
в обезболивании 323
- Напряженный пневмоторакс 240
связанный с остановкой сердца 206
- Наркотики
при анестезии 301
- Нарушение дыхания 217
гиперкапническое 221
гипоксемическое 221
диагностика 221
зоб 781, 782
классификация 217, 219
клинические проявления 221
лабораторные исследования 221
лечение 221
патогенез 219
экстренные случаи 186
- Нарушения дейодирования, при гипотиреозе 768
- Нарушения липидного обмена, первичные 427
- Нарушения пищевого поведения при сахарном диабете 923, 928
- Нарушения цикла β -окисления 394
- Наследственная копропорфирия 503, 506, 512
- Наследственная непереносимость фруктозы 456, 468, 526, 533
- Наследственная оротовая ацидурия 496
- Наследственная прогрессирующая дистония 341
- Наследственная тирозинемия 341
- Натамицин 701
- Натриевый баланс
нарушения, см. Гипернатриемия, Гипонатриемия
регуляция 45
- Натрий 48
в поддерживающей инфузионной терапии 126
дефицит: гипернатриемия связанная 49, 50

- дефицит: при обезвоживании 131
 заместительная терапия, при ожогах 277
 и осмоляльность плазмы 42
 концентрация 41
 метаболизм 48
 ограничение, при гипонатриемии 59
 потребление 48
 регуляция внутрисосудистого объема 45
 содержание в сыворотке крови 538
 физиологическая функция 48
 экскреция 45, 48
- Натрия бикарбонат
 при критических состояниях 207
 при метаболическом ацидозе 112
- Натрия метогекситал, при анестезии 300
- Натрия полистиролсульфонат 660
 при гиперкалиемии 65
- Натрия тиосульфат 660
- Натрия фосфат, при гипофосфатемии 94
- Натрия хлорид
 при метаболическом аikalозе 118
- Нафциллин, натриевая соль 693
- Невирапин 706
- Неврологическая стабилизация тяжело больных детей 231
- Неврологические нарушения
 лечение, при утоплении и близком состоянии 261, 266
 при гипогликемии 517
 при гипонатриемии 57, 58
 при порфириях 504
 при травме 241
- Неврологический мониторинг в отделениях интенсивной терапии 180
- Невромы, при множественной эндокринной неоплазии 795
- Невропатическая боль 331
- Недержание пигмента, см. Гипомеланоз Ито
- Недокромил 661
- Недостаточная вирилизация, 46,XY 889
- Недостаточная вирилизация, кариотип 46,XY 887
- Недостаточность
 N-ацетилглутаматсинтетазы 383
 глюкокортикоидов, семейная 824
 коры надпочечников 823
 нейраминидазы 442, 475
 транскортина 824
- Недоступная для детей упаковка 154
- Нейрогипофиз, гормоны 722
- Нейроматоза слизистых оболочек синдром 795
- Нейрофиброматоз и феохромоцитомы 848
- Нейрофизиологический мониторинг тяжело больных детей 175, 180
- Нейроэндокринные клетки надпочечников 812
- Некротизированная ткань, обусловленный холодом 288
- Нельсона синдром 845
- Нельфинавир 706
- Неомицина сульфат 693
- Неоптерин, определение уровня при гиперфенилаланинемии 339
- Неостигмин 661
- Неотложная медицинская помощь, обучение и повышение квалификации персонала 158
- Неотложные состояния у детей 140
 обследование больного ребенка 140, 141, 142
- Непереносимость белка
 лизинурическая 388
 семейная 388
- Неподвижность, причина гиперкальциемии 82
- Неполный альбинизм 347
- Непрерывная веновенозная гемофильтрация, у тяжело больных детей 229, 247
- Непрерывное положительное давление в дыхательных путях, при реанимации жертв утопления 264
- Несахарный диабет
 введение жидкости 236
 диагностика 735
 лечение 736, 737
 нефрогенный 733, 737
 центральный 733, 735, 736
- Нестероидные противовоспалительные средства
 в обезболивании 322, 323
 побочное действие 322
- Нетлшипа—Фолза альбинизм 347
- Нефрогенный несахарный диабет 733, 737
- Нефролитиаз, X-сцепленный 92
- Нефрон
 выведение натрия 46
 реабсорбция бикарбоната 99, 100
 транспорт калия 61
 транспорт кальция 71
 транспорт магния 85
 транспорт фосфора 90
- Нефропатический цистит, гипотиреоз 775
- Нефропатия диабетическая 931
- Ниацин 661
- Низкорослость, см. также Задержка роста, Карликовость и гипопитуитаризм 723, см. также Гипопитуитаризм
 при дисгенезии гонад 875
 при синдроме Кушинга 844
 при синдроме Тернера 870
 с гиперфагией 730
- Никлозамид 708
- Никотиновая кислота/никотинамид
 побочные эффекты 425
 при болезни Хартнупа 353
 при гиперлипидемии 424, 426
- Никтурия, при сахарном диабете 910
- Ниманна—Пика болезнь 446
 тип А 446
 тип В 446
 тип С 438, 447

- Ниссена операция (фундопликация), связанная гипогликемия 534
- Нистатин 701
- Нитроглицерин
при шоке 218
- Нитропруссид
при шоке 218
- Нитрофурантоин 693
- Нифедипин 661
- Новообразования надпочечников
случайно выявленные 850
- Новорожденные
восприятие боли 318
гиперглицинемия без кетоза 369
гиперпаратиреоз 79, 807
гипокальциемия 73, 77, 807
гипомагниемия 87
гомеостаз глюкозы 517
сахарный диабет 938
транзиторная гипераммониемия 379
транзиторная гипогликемия 520
транзиторная тирозинемия 343
- Ноздри, раздувание 189
- Номограмма, определение площади поверхности тела 545
- Норадреналин 820, 821
избыточная секреция и феохромоцитомы 848
при критических состояниях у детей 229
при шоке 216
- Норадреналина битартрат 661
- Нормальные значения показателей
амниотическая жидкость 593
анализ кала 590
анализ крови 548
анализ мочи 582
анализ спинномозговой жидкости 591
пот 593
- Нортриптилин 661
в обезболивании 323
- Ночное белье, огнестойкое 153
- Нунан синдром
у женщин 876
у мужчин 859
- О**
- Обезболивание 318, *см.* также Боль
контролируемое пациентом 324, 329
медикаментозные средства: неопиатные 322, 323
местные анестетики 324
неопиатные средства 322, 323
нефармакологические способы 319
опиаты 322, 324, 325, *см.* также Опиаты
после операции 314, 328
при общей анестезии 292
при ожогах 280
при раке 329, 330
при серповидноклеточной анемии 331
при травме 329
регионарная анестезия 315, 327
эволюционная фармакология 321
- Обезвоживание
гипернатриемическое 50, 130, 134, 135
гипонатриемическое 133
клинические проявления 129
лабораторные исследования 130
общее, при гипонатриемии 739, 740
при сахарном диабете 910, 911, 917
при шоке 211
расчет дефицита жидкости и электролитов 131
регидратация: внутривенная 132
регидратация: пероральная 136, 137
у хронически истощенных детей 137
- Облитерирующий эндофлебит печеночных вен, после трансплантации костного мозга 250
- Облучение головного мозга и преждевременное половое развитие 755
- Обморожение 284, 287
местное 285
резким холодным ветром 285
- Обнажение, при травме 241
- Обратная биологическая связь, в терапии боли 320
- Обследование
тяжело больных детей 140, 142
- Обструкционный шок 211
- Обструкция верхних дыхательных путей 186
- Обструкция дыхательных путей
верхних 186
при травме 239
- Обучение пациентов, при сахарном диабете 923
- Общество и неотложная помощь 163
- Объемная травма, при ИВЛ 226
- Объемные образования в надпочечниках 850
- Объемный статус
гипонатриемия 54, 57
регуляция 45
- Объем плазмы, эффективный, и гипонатриемия 739
- Огнестойкое ночное белье 153
- Огнестрельные ранения, предупреждение 155
- Огонь
разжигание 154
связанные травмы 271, *см.* также Ожоги
- Ограниченной подвижности суставов синдром, при сахарном диабете 932
- Одиночные узлы щитовидной железы и рак щитовидной железы 794
- Ожирение
при сахарном диабете типа 2 934
при синдроме Кушинга 844
при синдроме поликистоза яичников 878
- Ожоги 146, 271
III степени 274
II степени 274

- I степени 274
 амбулаторное лечение 275
 возвращение в школу после травмы 281
 госпитализация 273
 ингаляционное повреждение 279
 инфекция, предупреждение 277, 278
 инфузионная терапия 276
 классификация 274
 легочные осложнения 279
 местная терапия 279
 молнией 282
 неотложная помощь 273
 облегчение боли 280
 оказание первой помощи 273
 определение площади поверхности тела 274, 275
 питание 278
 почечная недостаточность 282
 профилактика 153, 272
 уровень смертности 146
 хирургическое восстановление
 и реабилитация 281
 хирургическое лечение 277
 электрические 281, 283
 эпидемиология 271
- Озелтамивир 703
 Ознобление 286
 Окислительного фосфорилирования болезнь 456, 473
 Окись азота 662
 Окружающая среда и факторы риска детского травми-
 зма 150
 Оксалоз 371
 Оксациллин, натриевая соль 693
 Оксипутинин 662
 Оксикодон 662
 указания к начальной дозировке 325
 Окскарбазепин 662
 Октреотид 662, 720
 при гиперсекреции гормона роста 746
 при гипогликемии 535
 Оланзапин 662
 Олигурия, инфузионная терапия 129
 Олсалазин 662
 Омела 717
 Омепразол 663
 Омфалоцеле, см. Грыжа пупочного канатика
 Ондансетрон 663
 Ооциты 855
 Операция
 мониторинг 304
 поддержание водного баланса 304, 305
 предварительное голодание 313
 Опиаты
 в лечении ожогов 280
 в обезболивании 322, 324, 325
 в периоперационном лечении 296, 301
 при раке 329
- Опухоли
 гипоталамуса, преждевременное половое развитие
 754, 755
 гипофиза
 гигантизм 741
 гипопитуитаризм 741
 ГР-секретирующие 742
 пролактинсекретирующие 743
 зрительного тракта, преждевременное половое раз-
 витие 754
 надпочечников 850
 средостения, оценка перед анестезией 311
 шишковидного тела: преждевременное половое раз-
 витие 754
 яичников 881
 андрогенпродуцирующие 883
 у матери 886
 эстрогенпродуцирующие 882
 ювенильные гранулезоклеточные 882
- Опухоли коры надпочечников 846
 вирилизующие 847
 синдром Кушинга 842
 феминизирующие 848
- Оральные контрацептивы, см. также Контрацепция,
 гормональные методы
- Органическая патология головного мозга и преждевре-
 менное половое развитие 754, 755
 Органические ацидемии 353, 354, 355
 Орнитин, избыток 380, 386
 Орнитин-5-аминотрансферазы недостаточность 380, 386
 Орнитинтранскарбамилазы недостаточность 380, 383
 Оротовая ацидурия, наследственная 496
 Осмоли идиогенные, при гипернатриемии 51, 52, 134
 Осмоляльность 42
 мочи 44
 плазмы: при гипонатриемии 57
 плазмы: расчет 42, 43
 плазмы: регуляция 43, 734
 при гипергликемии 42
 при псевдогипонатриемии 43
 сыворотки крови, определение 735
 эффективная 42
- Осмотический диурез, при гипернатриемии 50
 Осмотический интервал 43
 Основания, определение 96
 Основные показатели жизнедеятельности, оценка 187
 Остановка сердца 186
 лекарственная терапия 204, 206
 отсутствие пульса 192, 204
 причины 205
 при анестезии 316
- Остановка сердца, протокол реанимации 192
 Остеодисплазия, см. Хондродисплазии
 Остеохондисплазия, см. Синдром ногтя-надколен-
 ника
 Остеопетроз, при гипокальциемии 76

- Остеохондропатия
 головки бедренной кости, *см.* также Соскальзыва-
 ние головки бедренной кости
- Острая перемежающаяся порфирия 503, 506, 507
- Островки поджелудочной железы, трансплантация при
сахарном диабете 933
- Острый респираторный дистресс-синдром, *см.* Респи-
раторный дистресс-синдром
- Отведение челюсти и поднятие подбородка, при реани-
мации 196
- Отведение челюсти и стабилизация позвоночника, при
реанимации 196, 240
- Отвлечение, в терапии боли 320
- Отделение детской интенсивной терапии 166
 критерии выписки 167
 критерии приема 167
 мониторинг 174, 175
 оборудование для реанимации 208, 209
 организация 166
 острый респираторный дистресс-синдром у пациен-
 тов 245
 связь с семьей 171
 системы баллов 182, 184
 транспортировка больных 168
- Отделение лечения после наркоста (ОЛПН) 306
- Отделение неотложной помощи 162
 реанимационное оборудование 159, 208, 209
 стандарты помощи 163
 частота посещений с различными травмами 147
- Отек мозга
 при диабетическом кетоацидозе 234
 при коррекции гипернатриемии 51, 52, 134
 при утоплении 257
- Отравление
 непреднамеренное, предупреждение 154
 связанное с остановкой сердца 205
- Отравление, причина метаболического ацидоза 108
- Отторжение трансплантата 250
- Отторжение трансплантата, при пересадке костного
мозга 250
- Офлоксацин 693
- Офтальмопатия, при болезни Грейвса 786
- Оценка сердечно-сосудистой системы, предоперацион-
ная 311
- Очаговый альбинизм 347
- П**
- Падение, связанные травмы 146, 147
- Пальцы, *см.* также Кисть
- Памидронат динатрия 663
- Панкреатин 663
- Панкреатит, при гипокальциемии 76
- Панкреатит, при сахарном диабете 919
- Панкуроний 663
- Панкурония бромид
 при анестезии 296
- Папаверина гидрохлорид 663
- Паразитарные инфекции, лечение 707
- Паральдегид 664
- Паратиреоидный гормон
 дефекты, *см.* Гиперпаратиреоз, Гипопаратиреоз
 и регуляция кальция 71
 регуляция гомеостаза кальция 797, 798
 резистентность, псевдогипопаратиреоз 805
- Паразитовидные железы
 аплазия и гипоплазия 800
- Парегорик 664
- Парентеральное питание
 хронически истощенных детей, страдающих поно-
 сом 138
- Парентеральное питание, тяжело больных детей 231
- Паркинсонизм детский 345
- Пароксетин 664
- Пассифлора 713
- Пегаспаргаза 664
- Педиатрическая травматологическая шкала (ПТШ)
162, 183, 239
- Пектин 646
- Пемолин 664
- Пендредиа синдром 768
- Пеницилламин 664
- Пенициллин, при ожогах 276, 277
- Пенициллин G 694
 бензатин 694
 прокаин 694
- Пенициллин V 694
- Пентазоцин 665
- Пентамидин 694
- Пентамидина изетионат 708
- Пентобарбитал 665
 для седации в сознании 328
 при анестезии 300
- Пентозурия врожденная доброкачественная 456, 474
- Пентоксифиллин 665
- Первичная пигментно-узелковая болезнь надпочечни-
ков 843
- Первичная потеря соли 738, 739, 740
- Перевозка больных
 вертолетом 169
 наземным транспортом 169
 самолетом 169
- Перекись мочевины 665
- Перекорм, тяжело больных детей 231
- Переливание жидкостей, *см.* Инфузионная терапия
- Пересмотренная педиатрическая травматологическая
шкала (ППТШ) 239
- Перечень исследований для оценки состояния систем
организма 543, 544
- Перикард, ограниченный выпот 208
- Периодическая лихорадка с гипергаммаглобулинемией
D 364
- Период полувыведения препарата 610

- Перитонеальный диализ
при метаболическом ацидозе 112
- Перитонеальный диализ при гипераммониемии 382
- Перметрин 708
- Пермиссивная гиперкапния 227
при остром респираторном дистресс-синдроме 246
- Пероксины и их дефекты, нарушение биогенеза перокси-
сом 404
- Пероксисомные болезни 402
классификация 403
лабораторные исследования 403, 407, 409
- Перонеальная мышечная атрофия, *см.* Болезнь Шар-
ко—Мари—Тута
- Персистенции мюллеровых протоков синдром, гермаф-
родитизм 891
- Персональные плавучие средства 155
- Перфузия органов, определение 188
- Перцептивное развитие, *см.* Развитие восприятия
- Петлевые диуретики, при критических состояниях 228
- Печечно-почечная тирозинемия 341
- Печеночной киназы фосфорилазы недостаточность,
аутосомная 461
- Печеночной липазы недостаточность 432
- Печеночной фосфорилазы недостаточность 455, 460,
531
- Печеночные гликогенозы 454, 455
- Печень
метаболизм лекарственных веществ 607, 608
- Печень, гемангиома, и гипотиреоз 775
- Печень, трансплантация 252
- Пешеходные травмы
профилактика 152
- Пигментно-узелковая болезнь надпочечников, первич-
ная 843
- Пиперазина цитрат 708
- Пиперациллин 694
- Пиперациллин/тазобактам 695
- Пиразинамид 699
- Пирантела пальмоат 709
- Пиридоксин 665
при гомоцистинурии 349
- Пиридоксин, недостаточность, проявляющаяся судоро-
гами 378
- Пиридостигмин 665
- Пириметамин 709
- Пиримидин
метаболизм 484, 488
метаболизм: нарушения 485, 495
- Пиримидин-5-нуклеотидаза
недостаточность 497
повышенная активность 497
- Пироксикам 666
- Пируват, метаболизм 469
нарушения 456, 471
- Пируватдегидрогеназного комплекса дефект 456, 471
- Пируваткарбоксилазы недостаточность 456, 472, 533
- Питание
при ожогах 278
при сахарном диабете типа 1 921, 922
при сахарном диабете типа 2 935
при состоянии, близком к утоплению 267
тяжело больных детей 229, 230
парентеральное 231
через зонд 230
- Питательные вещества
в продуктах для детского питания 602
содержание в продуктах 597
- Питрессин, при несахарном диабете 737
- Плавательный рефлекс 256
- Плазма, снижение эффективного объема и гипонатри-
емия 739
- Плазмалоген, изолированные нарушения синтеза 407
- Пламмера болезнь 786, 795
- Плевроцентез, при реанимации 208
- Плечевая артерия, канюлирование 207
- Плод
возраст, *см.* Гестационный возраст
- Площадь поверхности тела, определение 274, 275, 545
- Пневмоперитониум, *см.* Свободный газ в полости кишки
- Пневмоторакс напряженный 240
связанный с остановкой сердца 206
- Повышенное АД
при гипокалиемии 67
при метаболическом алкалозе 115
- Подагра 486
семейная ювенильная 489
- Поддержка дыхания
при остановке или расстройстве дыхания 221
при состоянии, близком к утоплению 261, 264
экстренная, при реанимации 196, 197
- Поджелудочная железа
секреция инсулина 523, 527
- Позвоночник
иммобилизация, при травме 239
травма 242
- Поздняя кожная порфирия 503, 506, 510
- Полигалогенизированные ароматические углеводоро-
ды, эстрогенный эффект 856
- Полигландулярный синдром, аутоиммунный
недостаточность яичников 877
при болезни Аддисона 825
типа I: лимфоцитарный тиреоидит 779
типа II 779
- Полидипсия
обследование больного 735
первичная, гипонатриемия 739
при сахарном диабете 910
- Поликистоз яичников 878
- Полиспорин, при ожогах 276, 277
- Полиурия
обследование больного 735
при сахарном диабете 911

- Полиурия, инфузионная терапия 129
- Половое развитие
- отсутствие признаков: при дисгенезии гонад 874
 - отсутствие признаков: при синдроме Тернера 870
 - преждевременное 750
 - физиология 748
- Половые железы 852, *см. также* Яички, Яичники
- развитие 852
 - функции 853, 855
- Половые стероиды
- в лечении высокорослости 743
 - постнатальный выброс 853
- Положительное давление воздуха 222
- Положительное давление в конце выдоха 222
- при остром респираторном дистресс-синдроме 246
 - при состоянии, близком к утоплению 262
- Полынь горькая 715
- Пол и факторы риска детского травматизма 149
- Помпе болезнь 455, 463
- Понос
- инфузионная терапия 128
 - внутривенная 132
 - пероральная 136, 137
 - у хронически истощенных детей 137
 - метаболический ацидоз, причина 106
 - с потерей хлорида 114
 - у хронически истощенных детей 137
 - электролитный состав каловых масс 128
- Порактант-α 666
- Порфирия 500
- аминолевулинатдегидратазы недостаточность 503, 506, 507
 - вариегатная 506, 513
 - врожденная эритропоэтическая 503, 509
 - гепатоэритропоэтическая 503, 506, 512
 - классификация 505
 - молекулярная генетика 505
 - неврологические нарушения 504
 - острая перемежающаяся 503, 506, 507
 - поздняя кожная 503, 506, 510
 - ферментативные дефекты 503, 506
 - фотосенсибилизация 504
- Порфобилиноген 502
- Порфобилиногендезаминаза
- в биосинтезе гема 502
 - недостаточность 506, 507
- Посев мочи, у тяжело больных детей 144
- Послеоперационный делирий 307
- Постнагрузка, снижение при шоке 218
- Постоянная гиперинсулинемическая гипогликемия 522, 523
- Пот, нормальные значения показателей 593
- Потребность в калориях, у детей в критическом состоянии 229
- Почечная недостаточность
- гиперкалиемия 62
 - гиперкальциемия 82
 - гиперфосфатемия 94
 - метаболический ацидоз 108
 - острая, при состоянии, близком к утоплению 267
 - при ожогах 282
 - у тяжело больных детей 228
- Почечный канальцевый ацидоз
- гиперкалиемический (тип IV) 106
 - дистальноканальцевый (тип I) 106
 - проксимальноканальцевый (тип II) 106
- Почечных канальцев патологии, гиперкалиемия 63
- Почечных сосудов патология, и метаболический алкалоз 115
- Почка, трансплантация 251
- Почки
- действие АДГ 733
 - заместительная терапия у тяжело больных детей 229
 - стабилизация у тяжело больных детей 228
 - экскреция кислоты 101, 102
- Прадера—Вилли синдром
- гипогонадизм 858
- Празиквантел 709
- Празозин 666
- Пралидоксим 666
- Прегненолон 813, 814
- Преднизолон 666, 827
- Преднизон 667, 827
- при гипогликемии 535
- Предоперационная инфузионная терапия 138
- Предсердный натрийуретический пептид 47, 734
- гиперсекреция, мозговой сольтеряющий синдром 740
- Преждевременное половое развитие 741, 750
- гонадотропинзависимое 750, 752
 - гонадотропинзависимое: гипотиреоз 756
 - гонадотропинзависимое: облучение головного мозга 755
 - гонадотропинзависимое: органические патологии головного мозга 754, 755
 - гонадотропиннезависимое, *см.* Ложное преждевременное половое развитие
 - классификация 750, 751
 - неполное (частичное) 759
 - определение 750
 - синдром Мак-Кьюна—Олбрайта 757
- Пренатальная диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников 835
- Пренебрежение родительскими обязанностями и утопление детей 256
- Препараты местного действия, влияние возраста на всасывание 605
- Препараты общего применения 615
- Препараты цинка 667
- Примахина фосфат 709
- Примидон 667
- Проба с лишением жидкости 51
- Пробы с АКГТ, диагностические 827

- Прогерия 499
 Прогестерон, синтез 814
 Продукты
 для детского питания, питательная ценность 602
 состав 597
 Прокаинамид 667
 при критических состояниях 207
 Прокарбазин 667
 Прокол перикарда 208
 Пролактин 719
 дефицит 726
 повышенная секреция 743, 746
 Пролактинома 743
 Пролитазы недостаточность 374
 Пролин, нарушения метаболизма 374
 Прометазин 668
 Проопиомеланокортин (ПОМК) 719
 Пропантелина бромид 668
 Пропафенон 668
 Пропилтиоурацил
 зоб вызванный 781
 при болезни Грейвса 789
 при врожденном гипертиреозе 791
 Пропилтиоурацил (PTU) 668
 Пропионил-КоА-карбоксилазы недостаточность 365
 Пропионовая ацидемия 354, 355, 365
 Пропоксифен 668
 Пропофол 668
 для седации в сознании 328
 при анестезии 296, 300
 Пропранолол 668
 при болезни Грейвса 789
 при врожденном гипертиреозе 791
 Простагландин E1
 при шоке 218
 Протамина сульфат 669
 Противовирусные препараты 702
 Противогрибковые препараты 700
 Противостолбнячная сыворотка 669
 Противостолбнячный иммуноглобулин 669
 Противосудорожные средства
 при критических состояниях 236
 Протокол первичной реанимации 189
 Протопорфирин 504
 Протопорфириноген 504
 Протопорфириногеноксидаза
 в биосинтезе гема 502, 504
 недостаточность 506
 недостаточность 513
 Протопорфирия эритропоэтическая 503, 506, 514
 Процедуры медицинские, боль 327
 Псевдогипоальдостеронизм 107
 Псевдогипонатриемия 43, 53
 Псевдогипопаратиреоз 804
 гипокальциемия 74
 тип IB 805
 тип II 805
 тип IA 804
 тип IA: преждевременное половое развитие 805
 Псевдополидистрофия Гурлер 452
 Псевдопсевдогипопаратиреоз 805
 Псевдоэфедрин 669
 Психологические аспекты, сахарный диабет 928
 ППГ-подобный пептид
 регуляция гомеостаза кальция 798, 799
 Пульс
 мониторинг 174
 определение 187, 188
 Пурин
 метаболизм 484, 485, 487
 метаболизм: нарушения 485, 489
 Пуриновое кольцо, биосинтез 485
 Пустынная трава, см. Эфедра, трава
 Пыльца пчелиная, при астме 712
- Р**
 Рабдомиолиз, связанная гиперкальциемия 64
 Рабсона—Менденхолла синдром, при сахарном диабете 938
 Радиационное облучение и рак щитовидной железы 792
 Радиойодтерапия
 неосторожное применение и гипотиреоз 769
 при болезни Грейвса 790
 при раке щитовидной железы 794
 Радионуклидная визуализация, в ОДИТ 181
 Радионуклидная диагностика щитовидной железы 765, 795
 Разветвленные аминокислоты, нарушения метаболизма 353, 354, 355
 Разрушение хряща, см. Хондролиз
 Рак
 обезболивание 329, 330
 связанная гиперкальциемия 82, 808
 щитовидной железы 792
 яичников 881
 Ранитидин 669
 Раса и факторы риска детского травматизма 150
 Рассветная гипергликемия, при сахарном диабете 928
 Растворы для парентерального введения, состав 594
 Растворы для перорального введения, см. также Инфузионная терапия, Регидратация
 Растворы для перорального введения 136, 137
 состав 594, см. также Инфузионная терапия, Регидратация
 Растворы цитратов 670
 при метаболическом ацидозе 112
 связанные симптомы гипокальциемии 76
 Раствор сахара
 в терапии боли 323
 Растения с токсическим действием 715
 Растительное состояние, стойкое 288

- Рахит
гипофосфатемический
Х-сцепленный 92
аутосомно-доминантный 92
клинические проявления 93
при гипокальциемии 75
- Рвота, послеоперационная 308
- Реабилитация при ожогах 281
- Реакции II фазы 607
- Реакции I фазы 607
- Реанимация 195
алгоритм 189, 190, 191, 192, 193
аспирация инородного тела 197, 198
внутрикостное вливание 207
восстановление проходимости дыхательных путей 196
дефибриляция 204
доступ к венам 202, 203, 204
до обращения в службу НМП 188
запрокидывание головы 197
интубация 199
интубация: быстрая последовательная 201, 202
интубация: контролируемая 201
интубация: назотрахеальная 202
интубация: эндотрахеальная 200
интубация грудной клетки 208
искусственное дыхание 196
компрессия груди 188, 198, 199
крикотиреотомия 202
лекарственная терапия 204, 205, 206
надавливания на грудь 197, 198
надавливания на живот 197, 198
неудачная 209
оборудование 208, 209
отведение челюсти и поднятие подбородка 196
отведение челюсти и стабилизация позвоночника 196, 240
плевростомия 208
поддержка дыхания 196, 197
послереанимационный уход 209
при гипотермии 262
прокол перикарда 208
Селлика прием 202
Сельдингера метод 203
сердечно-сосудистой системы 188, 198
удары по спине 197, 198
- Реанимация, протокол 189
- Регидратация
внутривенная 132
пероральная 136, 137
при общем обезвоживании и гиповолемии 740
при сахарном диабете 917
- Регионарная анестезия 295, 315, 327
- Резистентности к андрогенам синдром, гермафродитизм 892
- Релаксация, в терапии боли 319
- Ремифентанил
в периоперационном лечении 297, 302
- Ренимация
доступ к артериям 204
- Ренин-ангиотензиновая система 816
- Рентгенологические исследования при мультисистемной травме 244
- Респеридон
в обезболивании 323
- Респираторный ацидоз, см. Ацидоз, респираторный
- Респираторный дистресс-синдром 217, см. Болезнь гиалиновых мембран
острый, у пациентов ОДИТ 245
острый: при состоянии, близком к утоплению 265
острый: у пациентов ОДИТ 245
- Респираторный статус, оценка у больных детей 143
- Рефлекс плавательный 256
- Рефсума болезнь
классическая 407
младенческая 405
- Рецептор гормона роста 721
антагонисты 746
мутации 724
- Рибавирин 704
- Рибофлавин 670
при глутаровой ацидурии типа I 388
- Ригера синдром, гипопитуитаризм 727
- Ризомелическая точечная хондродисплазия 405, 407
- Римантадин 704
- Рингера раствор с лактатом 126
- Риск детской смертности III (РДС III) 182, 184
- Рисперидон 670
- Ритм сердечных сокращений
мониторинг 174
определение 187
- Ритонавир 706
- Рифабутин 699
- Рифампин 700
- Рифампицин
надпочечниковая недостаточность вызванная 825
- Рифапентин 700
- Родители, присутствие при индукции анестезии 297
- Рокуроний 670
- Ромашка немецкая 713
- Рост
недостаток, см. Задержка развития
физический, см. Физическое развитие
- Роста гормон (ГР) 719
дефицит 723
дифференциальная диагностика 730
изолированный 724
и гипогликемия 529
и лучевая терапия 725
клинические проявления 728
лабораторные исследования 729
лечение 731

- при множественном дефиците гормонов гипофиза 726
- рентгенологическое исследование 729
- повышенная секреция
 - гигантизм 744
 - диагностика 745
 - лечение 745
 - при высокорослости 742
 - при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта 758
- регуляция гомеостаза глюкозы 519
- резистентность 725
 - экзогенный, человеческий 634
 - показания к применению 731
 - при гипогликемии 535
 - при гипопитуитаризме 731
 - при синдроме Тернера 873
- Ротоглотка, обследование у больных детей 143
- Рототрахеальная трубка, при реанимации 202
- Рудиментарные яички 857
- Рыжий альбинизм 346
- С**
- Сайбоку-гу 712
- Саквинавир 706
- Салицилаты, причина метаболического ацидоза 108
- Сальбутамол, см. Альбутерол
- Сальметерол 670
- Самоповреждение, при синдроме Леша—Найхана 489
- Самоубийство
 - динамика 147
 - из огнестрельного оружия, профилактика 155
 - уровень смертности 146, 147
- Санфилиппо синдром 479, 481
- Сарграмостим 670
- Саркозинемиа 369, 370
- Саркоидоз, связанная гиперкальциемия 81, 84
- Сахара раствор
 - в терапии боли 321
- Сахарный диабет
 - взрослого типа у детей 900, 936
 - вторичный 900
 - и генетические синдромы 899, 940
 - и синдром Рабсона—Менденхолла 938
 - и эндокринные заболевания 899, 940
 - классификация 898, 899
 - критерии диагностики 901
 - лабильный 928
 - лепречаунизм 938
 - при муковисцидозе 939
 - с митохондриальным наследованием 937
 - тип 1 899, 901
 - аутоиммунные повреждения 905, 906
 - генетические факторы 903
 - диагностика 911
 - клинические проявления 910
 - контроль уровня глюкозы: мониторинг 923
 - контроль уровня глюкозы: преимущества 925
 - контроль уровня глюкозы: при инсулиновой терапии 917, 926
 - лечение 912
 - во время инфекционных заболеваний 929, 930
 - во время хирургических вмешательств 930, 931
 - диетотерапия 921, 922, 923
 - инсулин 912, 914, 915, 926
 - мониторинг 923
 - несоблюдение режима 928
 - обучение пациента и членов его семьи 916
 - при гипергликемии 917
 - при гиперосмолярной коме без кетоза 920
 - при гипогликемии 926
 - при катаболических потерях 918
 - при кетоацидозе 916, 917, 920
 - при обезвоживании 917
 - трансплантация и регенерация островков поджелудочной железы 933
 - физические нагрузки 925
 - недавно начавшийся: иммунотерапия 909
 - недавно начавшийся: лечение 912
 - осложнения 931
 - патогенез 905, 906
 - патофизиология 909, 910
 - прогноз 908, 933
 - профилактика 908
 - психологические аспекты 928
 - факторы окружающей среды и внешние факторы 904, 906
 - эпидемиология 901, 902
 - тип 2 899, 900, 934
 - и ожирение 934
 - лечение 935
 - профилактика 935
 - у новорожденных 938
- Свана—Ганца катетер 175, 194
- Связь
 - при транспортировке больного ребенка 169
 - с семьей в отделении детской неотложной помощи 171
- Севofлуран
 - при анестезии 299
- Сегавы синдром 341
- Седация 294, 315, 316
 - в сознании 328
 - глубокая 295
 - легкая 295
- Секвестранты желчных кислот
 - побочные эффекты 425
 - при гиперхолестеринемии 424
- Селлика прием 202
- Сельдингера метод, при реанимации 203
- Семейная гипертриглицеридемия 432

- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 81, 806, 808
Семейная гипомагниемия 86
Семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия 766
Семейная дисбеталипопротеидемия 431
Семейная недостаточность лецитинхолестерин-ацил-трансферазы 435
Семейная ювенильная мочекишечная нефропатия 489
Семейная ювенильная подагра 489
Семейный дефект апопротеина В-100 429
Семейный синдром хиломикронемии 433
Семейный тестостероновый токсикоз, *см.* Ложное преждевременное половое развитие, семейное
Семья, обучение и психотерапия, в терапии боли 321
Сендхоффа болезнь 440, 444
Сенна 670
Сепсис, связанная гипогликемия 534
Септический шок 211, 213, 214
Септооптическая дисплазия 727
Сердечно-легочная реанимация (СЛР)
обучение персонала 159
при гипотермии 263
при утоплении и состоянии, близком к утоплению 262
Сердечно-легочный шок 186
при травме 244
Сердечно-сосудистая система, восстановление циркуляции
при неврологической стабилизации 235
при реанимации 188, 198, 199
при утоплении 261, 265
Сердце
ишемическая болезнь и уровень холестерина 416
обследование, при неотложных состояниях у детей 143
трансплантация 250
Сердце и легкое, трансплантация 251
Серебра нитрат, при ожогах 278
Серебра сульфадиазин, при ожогах 278
Серин, недостаточность 373
Серологические исследования, *см.* также Лабораторные исследования
болезнь Лайма 543
Серотонин, ингибиторы обратного захвата, в обезболивании 323
Серповидноклеточная анемия
массовые обследования новорожденных 542
Серповидноклеточная анемия, обезболивание 331
Сертоли, синдром только клеток 858
Сертоли клетки 852
Сертралин 670
Сетчатка, кольцевая атрофия 386
Сиалидоз 448, 475
Сиамские близнецы, *см.* Двойни, сросшиеся
Сигареты, пожаробезопасные и самогаснущие 154
Сильваденовая мазь, при ожогах 278
Сильвера—Рассела синдром, задержка роста 731
Симетикон 671
Симпсона—Голаби—Бемеля синдром, высокорослость 747
Синдром нарушения внимания и гиперактивность, резистентность к тиреоидным гормонам, влияние 770
Синдром Патау, *см.* также Трисомия 13
Синдром Эллиса—Ван-Кревельда, *см.* Хондроэктодермальная дисплазия
Синильная кислота, *см.* Цианид
Синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких (СППВ) 223, 224
Сироп ипекакуаны 671
Система неотложной медицинской помощи 161
Система транспорта электронов, в митохондриальном окислении жирных кислот 394, 395
нарушения 400
Системная воспалительная реакция, при шоке 210
Ситостеролемия 429
Скелетная дисплазия, *см.* также Хондродисплазии
Скополамин 671
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 44
Слая синдром 479, 482
Службы неотложной помощи 157
аварийная готовность 164
в школах 163
догопитальное лечение 161
немедленный звонок в НМП 188
отделение неотложной помощи 162
подготовка врачебного кабинета 158, 159
показания к немедленной помощи 183, 186
помощь детям с тугой травмой 238
помощь при ожогах 273
психологические аспекты 165
реанимация, *см.* Реанимация
роль врача, оказывающего первую помощь 157
связь с обществом 163
система 158
служба 911 161
транспортировка ребенка 160, 161
юридические аспекты 164
Смертность
факторы предсказания в отделениях интенсивной терапии 182, 184
Смерть мозга
диагностика 289, 290
при утоплении и состоянии, близком к утоплению 267
Смеси детские, с крайне низким содержанием хлорида 114
Смесь анестетиков для местного применения 327
Смита—Лемли—Опица синдром 436
гермафродитизм 894
надпочечниковая недостаточность 824
Снотворные, при анестезии 296, 300

- Соблюдение предписанного режима при использовании лекарственных препаратов 613
- Собственная сосудистая оболочка глаза, кольцевая атрофия 386
- Согревание, при состоянии, близком к утоплению 259, 262, 263
- Солевые растворы
гипертонические, при повышенном ВЧД 236
при гиперкальциемии 84
при гипернатриемии 52
при гиперосмолярной коме без кетоза 921
при гипонатриемии 58, 740
при диабетическом кетоацидозе 917, 920
при надпочечниковой недостаточности 827
физиологический, состав 126
- Солодка (лакрица), корень 712
метаболический алкалоз 115
- Соль, потеря
мозговой сольтеряющий синдром и гипонатриемия 738, 739, 741
с мочой 55
- Соматосенсорный вызванный потенциал (ССВП) 180
- Соматотропный гормон (СТГ) 719
- Сомоджи синдром, при сахарном диабете 928
- Сопrotивление дыхательных путей
увеличенное, искусственная вентиляция легких 225
- Соски-пустышки, в терапии боли 321
- Сосуды, доступ при реанимации 202, 203, 204
- Соталол 671
- Сотоса синдром 746, 747
- Социальная помощь, при мультисистемной травмы 244
- Социальная среда, изменение 148
- Социально-экономическое положение и факторы риска детского травматизма 150
- Спазмы, при адренолейкодистрофии 415
- Спасательные жилеты 155, 271
- Специалисты служб НМП 161
- Спиринолактон 671
- Срединная локтевая вена, катетеризация 203
- Среднее давление в дыхательном пути 222
- Средний медицинский персонал служб НМП 161
- Ставудин 707
- Статины
побочные эффекты 425, 426
при гиперлипопротеидемии 416, 424
- Стеноз привратника, инфузионная терапия 138
- Стероидные гормоны надпочечников
биосинтез 813, 814
действие 816
- Стойкое растительное состояние 288
- Стоны 189
- Стопа траншейная 285
- Страх перед инъекциями, при сахарном диабете 929
- Стрептокиназа 671
- Стрептомицин 700
- Стридор послеоперационный 307
- Стромы полового тяжа опухоли
ложное преждевременное половое развитие 881
феминизация 868
- Ступор 231
- Суайра синдром 874
- Суайра синдром, при гермафродитизме 888
- Субтенториальные повреждения 235
- Судороги
недостаточность пиридоксина 378
при гипокальциемии 76
- Сукральфат 671
- Сукцимер 672
- Сукцинил-КоА/ацетоацетил-КоА-трансферазы недостаточность 401
- Сукцинил-КоА 3-кетоацил-КоА-трансферазы (СККТ) недостаточность 361, 363
- Сукцинилхолин 672
- Сукцинилхолина хлорид
при анестезии 296, 304
- Сульфадиазин 695
- Сульфаметоксазол 695
- Сульфасалазин 672
- Сульфацетиламида ацетат, при ожогах 279
- Сульфисоксазол 695
- Сульфитоксидазы недостаточность 348, 351
- Суставы, ограниченная подвижность при сахарном диабете 932
- Суфентанил 672
в периоперационном лечении 296, 301
- Сухожильно-мозговой ксантоматоз 438
- Сфинголипиды, метаболизм 439, 442, 443
- Сфингомиелин, накопление, при болезни Ниманна-Пика 446
- Сыворотка поливалентная против яда змей семейства ямкоголовых 672
- Сыворотка противостолбнячная 669
- Сэвиджа синдром 877
- Т**
- Т-лимфоциты
дифференцировка, при сахарном диабете 907
примирование, при сахарном диабете 907
- Табак, см. также Курение
- Такролимус 672
- Тамоксифен 856
- Тампонада сердца
связанная с остановкой сердца 205
- Тандемная масс-спектрометрия, в обследовании новорожденных 541
- Танджирская болезнь 434
- Таруи болезнь 464
- Тахикардия, протокол реанимации 188, 189, 190, 191, 192, 194
- Телархе
атипичное 759
преждевременное 759

- Температура тела 188
падение, см. Гипотермия
повышенная, см. Гипертермия
повышенная: обследование ребенка 140, 141, 142
повышенная: риск бактериемии 144
таблица соответствия шкал Цельсия и Фаренгейта 603
- Тенипозид 672
- Теория поведения, см. Поведенческая теория развития
- Теофиллин 673
- Тепловой шок 213
- Тербинафин 702
- Тербуталина сульфат 673
- Терморегуляция, послеоперационная 308
- Тернера синдром 870, 871
клинические проявления 871
лабораторные исследования 873
лечение 873
лимфоцитарный тиреодит 779
патогенез 870
- Терроризм, биологический и химический, см. Биотерроризм
- Терфенадин 673
- Тестостерон 576, 673, 833, 884
в сыворотке крови 834
и рост костей 749
постнатальный выброс 853
при высокорослости 743
при гипогонадотропном гипогонадизме 878
при микропении 732
- Тестостероновый токсикоз, семейный 758
- Тетания
при гипокальциемии 76
- Тетрагидробиоптерин
введение: при гиперфенилаланинемии 338, 340
нагрузочная проба 340
недостаток: без гиперфенилаланинемия 341
недостаток: гиперфенилаланинемия 336, 338
синтез 337, 339
- Тетракаин 327
- Тея—Сакса болезнь 440, 444
- Тиагабин 673
- Тиазидные диуретики
гиперкальциемия 81
- Тиамин 674
- Тиаминчувствительная форма болезни кленового сиропа 356
- Тикарциллин 695
- Тикарциллин/клавуланат 695
- Тимидинфосфорилазы недостаточность 498
- Тимин, метаболизм 486
- Тимолол 674
- Тиогуанин 674
- Тиолазы недостаточность
митохондриальной ацетоацетил-КоА 360, 361
цитозольной ацетоацетил-КоА 361, 362
- Тиопентал 674
при анестезии 296, 300
- Тиоридазин 674
в обезболивании 323
- Тиотепа 674
- Тиотиксен 674
- Тиреоглобулин 762
нарушения синтеза и гипотиреоз 768
уровень в сыворотке крови 764
- Тиреодит
лимфоцитарный 778
лимфоцитарный: гипотиреоз 768
лимфоцитарный: зоб 784
лимфоцитарный: сахарный диабет 940
острый гнойный 780
подострый гранулематозный 780
- Тиреоидная ткань, эктопическая, гипотиреоз 767, 773, 774
- Тиреоидные гормоны 762, 764
в сыворотке крови 764
гиперкальциемия 81
заместительная терапия 732
нарушения синтеза 767
нарушения уровня, см. Гипертиреоз, Гипотиреоз
определение 764
резистентность 769, 770
рецепторы 763
- Тиреоидэктомия
при болезни Грейвса 789
при медулярном раке щитовидной железы 796
при раке щитовидной железы 793
- Тиреостимулирующие антитела 769
при болезни Грейвса 786
- Тиреотоксический криз 788
- Тиреотропный гормон (ТТГ) 719, 763
антитела, блокирующие рецепторы 778
антитела, блокирующие рецепторы: гипотиреоз 768
гипотиреоз 772
дефицит 721, 726, 730, 732, 769
мутация гена, кодирующего рецептор, и гипотиреоз 769
резистентность 769
уровень в сыворотке крови 763, 764
- Тирозин
метаболизм 337, 339, 341
метаболизм: нарушения 341
- Тирозиназа
генные дефекты 345
недостаточность, альбинизм 346
нормальная активность, альбинизм 346
отсутствие, альбинизм 346
- Тирозингидроксилазы недостаточность 345
- Тирозинемия 341
кожно-глазная 343
наследственная, печеночно-почечная 341
новорожденных, транзиторная 343

- типа I 341
- типа II 343
- типа III 343
- Тироксинсвязывающий глобулин 764
 - в сыворотке крови 764
 - дефицит 765
 - избыток 766
- Тироксин (Т₄) 721, 762
 - заместительная терапия: при гипотиреозе 776
 - заместительная терапия: при лимфоцитарном тиреоидите 780
 - нарушения синтеза 767
 - нарушения синтеза: зоб 783
 - при болезни Грейвса 788
 - при гипотиреозе 776
 - резистентность 770
 - уровень в сыворотке крови 764
- Тиролиберин 721
 - дефект рецептора 769
- Тканевый активатор плазминогена 675
- Тобрамицин 695
- Токсическая энцефалопатия 233
- Токсический зоб
 - диффузный, см. Грейвса болезнь
 - одиночные узлы щитовидной железы 786, 794
- Толазолин 675
- Толметин натрия 675
- Топирамат 675
- Торазин
 - в обезболивании 323
- Тошнота, послеоперационная 308
- Травма
 - ABCDE-оценка 239
 - велосипедная 146, 147
 - велосипедная: предупреждение 152
 - восстановление проходимости дыхательных путей 239
 - вследствие автоаварии: подростков 151
 - вследствие автоаварии: предупреждение 150
 - вследствие автоаварии: смертность 146
 - вследствие падения 146, 147
 - вследствие пожара, см. Ожоги
 - вторичное обследование 242
 - в результате ныряния и плавания 267
 - головы 238, 240, 242
 - груди 240, 242
 - динамика 147
 - живота 243
 - искусственное дыхание 240
 - конечностей 244
 - неврологические нарушения 241
 - несмертельная 147
 - нижней части мочеполового тракта 243
 - обезболивание 329
 - обнажение и контроль окружающей среды 241
 - огнестрельное ранение, предупреждение 155
 - ожоговая, см. Ожоги
 - отравление непреднамеренное, предупреждение 154
 - первичный осмотр 239
 - пешеходная 152
 - посещение отделений неотложной помощи 147
 - психологическая и социальная помощь 244
 - региональная организация и травматологические бригады 238
 - рентгенологические и лабораторные исследования 244
 - сердечно-легочные нарушения 243
 - сердечно-легочный шок 244
 - смертельная 145, 146
 - смертельная: преднамеренно нанесенная, см. Самоубийство, Убийство
 - тупым предметом 238
 - удушьем, смертность 146
 - утопление и близкое состояние, см. Утопление и состояние, близкое к утоплению
 - факторы риска 149
 - холодовая, см. Обморожение
 - циркуляция 241
 - шейного отдела позвоночника 242
 - шкала оценки 162, 182, 239
 - эпидемиология 237
- Травматизм, контролирование 145
 - изменение дизайна товаров 148, 149
 - информация для родителей 148
 - масштаб проблемы 145
 - обучение и убеждение 148
 - определение 145
 - принципы 148, 149
- Травматологическая бригада 238
- Травматологический центр 238
- Травмы головы 147
- Тразодон 675
- Транексамовая кислота 675
- Транзиторная гипераммониемия новорожденных 379
- Транзиторная гиперглициемия без кетоза 370
- Транзиторная гипомagnesия новорожденных 87
- Транзиторная тирозинемия новорожденных 343
- Трансплантат против хозяина, реакция отторжения 250
- Трансплантация 248
 - донорство органов и тканей 248, 249, 291
 - костного мозга, см. Костный мозг, трансплантация легкого 251
 - лимфатической пролиферации нарушения 253
 - нескольких внутренних органов 252
 - отторжение трансплантата, см. Отторжение трансплантата, Трансплантат против хозяина
 - печени 252
 - почки 251
 - сердца 250
 - сердца и легкого 251
- Трансплантация и регенерация островков поджелудочной железы, при сахарном диабете 933

- Трансплантация костного мозга
трансплантат против хозяина, реакция 250
- Транспортировка
детей в критическом состоянии 168
службами скорой помощи 160, 161
- Траншейная стопа 285
- Третионин 675
- Триамтерен 676
- Триамцинолон 676
- Триглицериды
нормальный уровень 419, 420
при гиперхолестеринемии 421
среднепочечные 671
- Триентин 676
- Трийодтиронин (Т₃) 721, 762
в сыворотке крови 764
при болезни Грейвса 788
при гипотиреозе 772
резистентность 770
- Триметафана камсилат 676
- Триметиламинурия 369, 371
- Триметобензамид 676
- Триметоприм 696
- Триптофан, нарушения метаболизма 352
- Трисомия 13, см. Синдром Патау
- Трисомия 18, см. Синдром Эдвардса
- Трисомия 21, см. Синдром Дауна
- Трисомия 8, см. Мозаицизм
- Трифлуридин 704
- Трифторперазин 676
- Тромбин, для местного применения 676
- Тромбоз, вследствие катетеризации 177
- Тромбоцитопения, после трансплантации костного мозга 250
- Трометамин 676
- Тропикамид 677
- Труссо симптом, при гипокальциемии 77
- Тубокураин 677
- Тыльная артерия стопы, канюлирование 207
- Тяжело больные дети
информированное согласие 172
искусственная вентиляция легких 222
межбольничная транспортировка 168
мониторинг 174, 175
неотложная помощь, см. также Службы неотложной помощи
реанимация 195
респираторный дистресс-синдром и нарушение дыхания 217
состояния, предшествующие остановке жизнедеятельности 187
стабилизация 183
стабилизация: алиментарная 229, 230
стабилизация: неврологическая 231
стабилизация: почек 228
шок 210
- У**
- Убийство
детей 146
динамика 147
из огнестрельного оружия, профилактика 156
подростков 146
уровень смертности 146
- Углеводы
метаболизм 452, 453, 817
метаболизм: нарушения 454, 455
при сахарном диабете 921, 923
- Угнетение дыхания, послеоперационное 307
- Угрожающие жизни экстренные случаи 187
- Удары по спине, при реанимационных процедурах 197, 198
- Удушье, уровень смертности 146
- Ульриха—Тернера синдром 870
- Упаковка, недоступная для детей 154
- Урацил, метаболизм 486
- Уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы недостаточность 456, 467
- Уридинмонофосфатсинтазы недостаточность 496
- Уридинмонофосфатгидролазы недостаточность 497
- Уровень глюкозы в крови, контроль при сахарном диабете типа 1
мониторинг 923
преимущества 925
при инсулиновой терапии 917, 926
- Урокиназа 677
- Урсодезоксихолевая кислота 677
- Урсодиол 677
- Усилия при дыхании, оценка 188
- Утопление и состояние, близкое к утоплению 147, 254
аспирация и травма легких 258
гипотермия 259, 263
изменение водно-электролитного баланса 259
клинические проявления 261
лечение неврологических нарушений 261, 266
нарушения, обусловленные гипоксией и ишемией 256, 265, 266
оценка и лечение: в условиях больницы 263
оценка и лечение: первичные 261
патофизиология 256
поддержка дыхания 261, 264
поддержка сердечно-сосудистой системы 262, 265
прогноз 268
профилактика 155, 269
реанимация 261
согревание пострадавшего 259, 262, 265
уровень смертности 146
эпидемиология 254
- Ф**
- Фабри болезнь 447
- Фактор регрессии мюллеровых протоков 853, 884
- Фактор свертывания IX, человеческий 677

- Фамотидин 677
 Фамцикловир 704
 Фанкони—Бикселя синдром 455, 462
 Фанкони синдром, при гипофосфатемии 92
 Фарбера болезнь 440, 450
 Фармакодинамика 605
 Фармакокинетика 604, 609
 Фейерверки, связанные травмы 154
 Фексофенадин 677
 Фелбамат 677
 Феминизация
 опухоль коры надпочечников 848
 опухоль стромы полового тяжа 868
 Феназопиридин 678
 Фенилаланин
 избыток, см. Гиперфенилаланинемия
 метаболизм 336, 337
 метаболизм: дефекты 336, 337
 низкое содержание в пище при фенилкетонурии 340
 Фенилаланингидроксилаза недостаточность 336
 Фенилацетат
 при гипераммониемии 381, 382, 383
 Фенилкетонурия 336
 генетика и распространенность 340
 у беременных 338
 Фенилэфрин
 при шоке 216
 Фенилэфрина гидрохлорид 678
 Фенитоин 678
 Фенобарбитал 679
 надпочечниковая недостаточность вызванная 825
 Феноксibenзамин 679
 Фентанила цитрат 679
 в периоперационном лечении 296, 301
 для седации в сознании 328
 указания к начальной дозировке 326
 Фентоламин 679
 Феохромоцитома 848
 Ферментативные дефекты при порфириях 503, 506
 Ферментная терапия при мукополисахаридозе 483
 Феррохелатаза
 в биосинтезе гема 502, 504
 недостаточность 503, 506, 514
 Фетоплацентарный комплекс, синтез надпочечниковых стероидов 814, 815
 Фибраты, побочные эффекты 425
 Физиологическая нестабильность
 определение и оценка 187, 188
 факторы 187
 Физиологическая поддержка, при общей анестезии 295
 Физиологические буферные системы 97
 Физиотерапия, в терапии боли 321
 Физическая активность, см. также Спорт
 Физическая жестокость, по отношению к детям, см. также Жестокое обращение с детьми
 Физостигмин 679
 Филграстим 680
 Фитолакка американская 716
 Фитонадион 680
 Фитотерапия 711, 712, 713, 714, 715, 717
 Фитоэстрогены 856
 Флавопротеид, нарушение в системе транспорта электронов 400
 Флавопротеида дегидрогеназа, нарушение в системе транспорта электронов 400
 Флекаинид 680
 Флувоксамин 680
 Флударабин 680
 Флудрокортизон
 при врожденной гиперплазии коры надпочечников 836
 при надпочечниковой недостаточности 828
 Флудрокортизона ацетат 680
 Флуконазол 702
 Флумазенил 681
 Флунизолид 681
 Флуоксетина гидрохлорид 681
 в обезболивании 323
 Флуорометолон 681
 Флуоцинолона ацетонид 681
 Флуоцинонид 681
 Флутиказон 681
 Флуцитозин 702
 Фобия инъекционная, при сахарном диабете 929
 Фолиевая кислота 682
 Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 719
 дефицит 727
 дефицит: гипогонадизм 864, 865
 пиковое содержание после рождения 853
 Фоллистатин 854
 Фоскарнет 704
 Фосфат, см. также Фосфор
 как буфер 98, 101
 нарушения обмена, см. Гиперфосфатемия, гипофосфатемия
 Фосфатонин 90, 92
 Фосфениитоин 682
 Фосфоглицераткиназы недостаточность 455
 Фосфоглицератмутаза недостаточность 455
 Фосфоенолпируваткарбоксихиназы недостаточность 456, 471, 533
 Фосфор 89, см. также Фосфат
 концентрация 41, 42, 89
 коэффициенты перевода единиц концентрации 70
 метаболизм 89
 нарушения обмена, см. Гиперфосфатемия, Гипофосфатемия
 ограничение: при гиперфосфатемии 95
 ограничение: при гипокальциемии 78
 потребление 89
 связывающие вещества, при гиперфосфатемии 95
 экскреция 90

- Фосфорибозилпирофосфатсинтетазы повышенная активность 493
- Фосфорилазы киназы недостаточность 455, 461
X-сцепленная 461
- Фосфорилазы недостаточность
мышечной 455, 464
печеночной 455, 460, 531
- Фотосенсибилизация, при порфириях 504
- Фруктоза
источник поступления в организм 454
метаболизм 452, 453
метаболизм: нарушения 456, 467
непереносимость 456, 468, 533
- Фруктозо-1,6-дифосфатазы недостаточность 456, 471, 532
- Фруктокиназы недостаточность 456, 467
- Фторурацил 682
- Фукозидоз 449
- Фумарилацетоацетатгидролазы недостаточность 341
- Фуразолидон 709
- Фуросемид 682
при гипонатриемии 59
при повышенном внутричерепном давлении 236
- Х**
- Хантера синдром 479, 481
- Хартнупа болезнь 352
- Хасимото тиреоидит 778
зоб 784
и гипотиреоз 774
сахарный диабет 940
- Хеймлиха метод 197, 198
- Хержманского—Пудлака синдром, при альбинизме 347
- Хиломикронемии синдром, семейный 433
- Хиломикроны
задержка, болезнь 436
остатки 417
транспорт 417
- Химиотерапия
влияние на функцию яичников 877
повреждение яичек 858
- Хинидин 682
- Хинин 710
- Хинупристин/дальфопристин 696
- Хлоралгидрат 683
для седации в сознании 328
- Хлорамбуцил 683
- Хлорамфеникол 696
- Хлорзоксазон 683
- Хлорид
в моче, диагностика метаболического алкалоза 116
в поддерживающей инфузионной терапии 126
концентрация 41
при метаболическом алкалозе 118
- Хлорметин 683
- Хлоротиазид 683
- Хлорохина фосфат 710
- Хлорпромазин 683
- Хлорпропамид 683
- Хлорталидон 684
- Хлорфенирамина малеат 684
- Хмель обыкновенный 713
- Хокинсурия 344
- Холестерин
внутриклеточный обмен, генетические нарушения 438
и надпочечниковая недостаточность 824
обратный транспорт 419
синтез 361
синтез: нарушения 437
уровень в плазме
и сердечно-сосудистые заболевания 416
низкий, связанные состояния 435
нормальный 419
повышенный, см. Гиперхолестеринемия
снижение, клинический эффект 416
- Холестирамин 684
при гиперлиппротеидемии 424
- Холинтрисалицилат магния 684
в обезболивании 323
- Холла—Паллистера синдром, при гипопитуитаризме 727
- Холокарбоксилаз синтетазы недостаточность 358
пируваткарбоксилазы вторичная недостаточность 472
- Хондродисплазия Бломстренда 798, 799
- Хориокарцинома 882
- Хорионический гонадотропин
выработка опухолями и преждевременное половое развитие 756
- Хронические болезни, терапия боли 329
- Ц**
- Целиакия, при сахарном диабете 940
- Цельвегера синдром 404, 405
- Центральная нервная система, см. также Мозг
оценка функции 195
- Центральный несахарный диабет 733, 735, 736, 738
- Центральный понтинный миелолиз, при коррекции гипонатриемии 58
- Церебральная адренолейкодистрофия 411
- Церебральный гигантизм 746, 747
- Цефадроксил 696
- Цефазолин 696
- Цефалор 696
- Цефалексин 696
- Цефдинир 697
- Цефепим 697
- Цефиксим 697
- Цефокситин, натриевая соль 697
- Цефоперазон, натриевая соль 697
- Цефотаксим, натриевая соль 697
- Цефопетан, динатриевая соль 697
- Цефподоксима проксетил 697

Цефпрозил 698
 Цефрадин 698
 Цефтазидим 698
 Цефтизоксим 698
 Цефтриаксон, натриевая соль 698
 Цефуроксим (цефуроксима аксетил для приема
 внутрь) 698
 Цианоз 189
 Цианокобаламин 684
 Цизаприд 684
 Циклизин 685
 Циклопентолат 685
 Циклосерин 700
 Циклофосфамид 685
 Цикл β -окисления 395, 396
 нарушения 394
 Цикл мочевины 379, 380
 нарушения 379
 Циметидин 685
 Ципразидон 685
 Ципрогептадина гидрохлорид 686
 при болезни Кушинга 845
 Ципрофлоксацин 698
 Циркуляция, при травме 241
 Цисплатин 686
 Цистатионинемия 351
 Цистеин 686
 Цитарабина гидрохлорид 686
 Цитозольной ацетоацетил-КоА-тиолазы недостаточ-
 ность 361, 362
 Цитруллин
 при гипераммониемии 382, 383
 при лизинурической непереносимости белка 389
 Цитруллинемия 380, 384

Ч

Чай, при астме 712
 Чедиака—Хигаси синдром, при альбинизме 347
 Чресканальцевый градиент концентрации калия
 при гиперкалиемии 64
 при гипокалиемии 69
 Чрескожная электростимуляция нервов, в терапии
 боли 321
 Чрескожные инструменты 175, 179

Ш

Шейе синдром 479, 481
 Шейный отдел позвоночника
 иммобилизация при травме 239
 травма 242
 Шея, обследование при неотложных состояниях у де-
 тей 143
 Шиндлера болезнь 449
 Шинпи-ту 712
 Шишковидное тело, опухоли и преждевременное поло-
 вое развитие 754

Шкала глубины комы Глазго 180, 195, 269
 Шкала наблюдений при остром заболевании 141, 142
 Шкала Фаренгейта, соответствие шкале Цельсия 603
 Шкала Цельсия, соответствие шкале Фаренгейта 603
 Школа, возвращение после ожоговых травм 281
 Шмидта синдром 779
 Шок 210
 вазодилаторный 212, 213
 гемодинамические показатели 214
 геморрагический с энцефалопатией 215
 гиповолемический 211, 214
 дистрибутивный 211, 212
 кардиогенный 211, 212, 215
 клинические проявления 213, 214
 лечение 215, 216, 218
 обструкционный 211
 патофизиология 211, 212, 213
 при травме 241
 септический 211, 213, 214
 сердечно-сосудистые средства 216
 синдром множественной дисфункции органов 210,
 218
 согревания 260
 тепловой 213
 холодный (нескомпенсированный) 215
 эпидемиология 210
 Штейна—Левенталья синдром, см. Поликистоз яичников
 Шунт внутрилегочный 220

Щ

Щелочная фосфатаза тканенеспецифическая, фермен-
 ты 809
 Щитовидная железа 762
 дисгенезия, вызванный гипотиреоз 766
 одиночные узлы 794
 радионуклидные исследования 765, 795
 развитие 762
 рак, см. Рак щитовидной железы
 регуляция 763
 УЗИ 765
 у недоношенных детей 770
 физиология 762

Э

Эдрофония хлорид 686
 ЭДТА
 динатриевая соль 687
 кальций-динатриевая соль 687
 Эконазола нитрат 702
 Экстракорпоральная мембранная оксигенация
 при остром респираторном дистресс-синдроме 247
 при шоке 217
 Эктопическая тиреоидная ткань, гипотиреоз 767, 773
 Электрические ожоги 281, 283
 Электрокардиограмма (ЭКГ)
 при гиперкалиемии 64

- при гипокальциемии 68
 при гипокальциемии 77
 при гипомагниемии 87
- Электролиты**
 введение: при лечении ожогов 276
 введение: при неврологической стабилизации 235
 в желудочной жидкости 128
 заместительная терапия 127, 128
 изменение баланса, при утоплении и состоянии, близком к утоплению 259
 концентрация в организме 41
 при поддерживающей терапии 126
- Электрон-транспортного флавопротеида дегидрогеназа, недостаточность 400**
- Электрон-транспортного флавопротеида дефект 400**
- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) непрерывная 175, 180**
- Эмбриональной регрессии яичек синдром, при гермафродитизме 888**
- ЭМЛА (смесь анестетиков для местного применения) 327**
- Эмоциональная депривация и задержка роста 730**
- Эналаприл-эналаприлат 687**
- Эндокринная система**
 надпочечники 812
 половые железы 852
 щитовидная железа 762, 797
- Эндокринные заболевания**
 при гипогликемии 529
 при сахарном диабете 899, 940
- Эндоксапарин натрия 687**
- Эндотрахеальная интубация 186, 196, 199, 200**
 осложнения 226
- Энцефалопатия**
 вызванная эндогенными метаболитами 233
 клиническая градация 195
 при гипоксии и ишемии 232
 при гипоксии и ишемии: в результате утопления 257, 266
 токсическая 233
- Эпидуральная анестезия 315**
- Эпилепсия и риск утопления 256**
- Эпилептический статус 234**
- Эпифизарный дисгенез, при гипотиреозе 773**
- Эпозтин-α 688**
- Эргокальциферол 688**
- Эрготамин 688**
- Эритромицин 699**
- Эритропоэтин, экзогенный 688**
- Эритропоэтическая порфирия, врожденная 503, 509**
- Эритропоэтическая протопорфирия 503, 506, 514**
- Эсмолол 688**
- Эстрадиол, в плазме крови 855**
- Эстрогенпродуцирующие новообразования яичников 882**
- Эстрогены**
 влияние на рост костей 743, 749
 закрытие эпифизарных зон роста 743, 749
 и секреция лютеинизирующего гормона 748
- функция яичников 855**
 экзогенные 855
 при высокорослости 743
 при гинекомастии 869
 при преждевременном половом развитии 760
 при синдроме Тернера 874
- Этакриновая кислота 688**
- Этамбутола гидрохлорид 700**
- Этикетки предупреждающие 154**
- Этиленгликоль, причина метаболического ацидоза 108**
- Этинилэстрадиол, при высокорослости 743**
- Этионамид 700**
- Этомидат, при анестезии 296**
- Этопозид 688**
- Этосуксимид 688**
- Эфавиренц 707**
- Эфедра, трава 712, 715**
- Ю**
Ювенильная семейная мочекишечная нефропатия 489
Ювенильная семейная подагра 489
Ювенильные гранулезоклеточные опухоли 882
Юридические аспекты служб неотложной помощи 164
- Я**
Ядерная желтуха, см. Билирубиновая энцефалопатия
Яички
 гипофункция 857
 нарушения дифференцировки 887
 неопущение, при синдроме Нунан 859
 односторонний крипторхизм 868
 опухоли и преждевременное половое развитие 867
 рудиментарные 857
 синдром Клайнфельтера 859
 синдром Нунан 859
 увеличение вследствие опухоли 867
 функции 853
- Яичники**
 гипофункция 870, 871
 гормоны 855
 дисгенезия 874
 недостаточность: аутоиммунная 877
 недостаточность: преждевременная менопауза 877
 опухоли 881
 андрогенпродуцирующие 883
 у матери 886
 эстрогенпродуцирующие 882
 ювенильные гранулезоклеточные 882
 патологии и ложное преждевременное половое развитие 881
 развитие 852
 фолликулярные кисты 882
 функция 855
- Ямайская рвотная болезнь, гипогликемия 532**
- Янсена метафизарная хондродисплазия 83, 810**
- Ярменная луковица, катетеризация 175, 182**

Учебное издание

Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

Том 2

Санитарно-эпидемиологическое заключение
77.99.60.953.Д. 003962.04.08 от 22.04.2008 г.

Подписано в печать 22.12.08. Формат 84×108¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Petersburg.
Объем 62 печ. л. Тираж 2000 экз. Заказ № 113.

Издательство ООО «Рид Элсивер»
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1, стр. 5
Тел./факс: (495) 937-68-61
www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:
ООО «Медицинское информационное агентство»
Тел./факс: (499) 245-67-75
E-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-91713-012-5

